FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966. N° 20

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Thierry COSSERAT

né le 29 avril 1936 à Amiens (Somme)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES FORMES BIOLOGIQUES DE MYELOME MULTIPLE

Président : Monsieur DELBARRE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966. N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Thierry COSSERAT

né le 29 avril 1936 à Amiens (Somme)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES FORMES BIOLOGIQUES DE MYELOME MULTIPLE

Président : Monsieur DELBARRE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

ANNEE 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bullard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Gaillard (H.), Gaudart D'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
	DESGREZ (P.)
Biochimie medicale	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Pharmacologie	LEVY (Melle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIER (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENEGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
- - (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel

	MM.
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTON (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	BARCAT (J.)
	BINET (J.P.)
	BLONDEAU (Ph.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.L.)
	DAUTRY (P.)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GALEY (J.J.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale	GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de)
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MAILLARD (J.N.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	PREMONT (M.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	BERTAUX (P.)
	COTTENOT (Fr.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) Pr. s. ch.
	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	PAUPE (J.R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.)
	AUQUIER (L.)
	AUSSANAIRE (M.)
	BEAUMONT (J.L.)
	BERNIER (J.J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CANIVET (J.)
	CARLOTTI (J.)
	CATINAT (J.)
	CHRETIEN (J.)
	CLOAREC (M.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	DEBRAY (J.)
	ETIENNE (J.P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
Pathologie médicale (suite)	FUNCK-BRENTANO (J.L.)
	GRIVAUX (M.)
	HAZARD (J.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAGRUE (G.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NENNA (A.)
	NICK (J.)
	POULET (J.)
	ROYER (P.)
	TCHERDAKOFF (Ph.)
	THIBAULT (Ph.)
	TOURNEUR (R.)
	VILLIAUMEY (J.)
	WOLFROMM (R.)
Pédiatrie - Puériculture	ALAGILLE (D.)
	ALISON (J.)
	CANLORBE (P.)
	GORIN (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	LESTRADET (H.)
	MALLET (R.)
	MANDE (R.)
	MINKOWSKY (A.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	REY (J.)
	RIBIERE (M.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
	BARRES (G.)
	DURAND (J.)
	GIRARD (Fr.) m. conf.
Physiologie	HUGELIN (A.)
	LAURENT (D.)
	SCHERRER (J.) pr. s. ch.
	VASSEUR (B.)
	CHANTEUR (J.)
	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.) m. conf.
Physique médicale	MILHAUD (G.)
	PAGES (J. Cl.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.C.) pr. s. ch.
	TUBIANA (M.) m. conf.
	DECROIX (G.)
	ISRAEL (L.)
Pneumo phtisiologie	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
	SORS (Ch.)
	DENICKER (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
	DUBOST (J.)
Radiologie médicale	LEFEBVRE (J.)
	MICHEL (J.R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)

	MM.
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.) AUVERT (J.)
Urologie	MOULONGUET (A.) QUENU

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	CABROL COUINAUD GILLOT (C.) HUREAU (J.) GAUTHIER-VILLARS (Melle P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch. NEZELOFF (CH.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.) N. du BOUCHET (Mme)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch.
Bactériologie	CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU Et. m. conf.
Biochimie médicale	BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J. Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J. Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J. P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.) CIVATTE (J.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf.
Embryologie	LEDOUX-LEBARD (G.) ROUX (CH.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.) pr. s. ch.
Histologie	DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (MmeL.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	HADENGUE (A.) ALBAHARY (C.)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B.) CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.)
Neuro-Psychiatrie	GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.) GRANJON (A.) HERVET (E.)
Obstétrique	LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.) AUVERT (Mme B.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-Rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.) GOLVAN (Y.)
Parasitologie	HO THI SANG (Melle) LAPIERRE (J.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J. M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) GRASSET (J.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Melle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère

A ma Femme

A mes Enfants.

A Monsieur le Professeur F. DELBARRE

Médecin des Hôpitaux

Directeur du Centre de Recherches sur les Maladies ostéo-articulaires (INSERM).

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a fait l'honneur d'en accepter la Présidence.

Qu'il veuille accepter l'expression de notre gratitude pour la bienveillance qu'il nous a témoignée et de notre respectueux et profond attachement.

A Monsieur le Professeur F. COSTE.

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de Clinique Rhumatologique à la Faculté de Médecine de Paris.

Membre de l'Académie Nationale de Médecine.

Qui nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son service.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre vive gratitude.

A Monsieur le Professeur M. LAMY

Commandeur de la Légion d'Honneur.

Professeur de Clinique de Génétique Médicale à la Faculté de Médecine de PARIS.

En témoignage de notre profonde et respectueuse reconnaissance pour la grande bienveillance qu'il a toujours manifestée à notre égard.

A Nos Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur CASTAIGNE

Monsieur le Professeur BUGE

Monsieur le Professeur CONTE

Monsieur le Professeur LAMY

Monsieur le Docteur LE BRIGAND

Monsieur le Docteur LIEVRE.

A Monsieur le Docteur LABROUSSE.

Chef de Clinique Assistant

Qui nous a conseillé et guidé.

A Mademoiselle C. AUSCHER.

Maître de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.

Qui nous a très aimablement communiqué les documents immuno-électrophorétiques relatifs à nos malades.

I. - INTRODUCTION

1) Historique biologique
2) Définition de la forme complète du myélome multiple
3) Définition biologique
4) Valeur du syndrome biologique

II. - RAPPEL DES ANOMALIES BIOLOGIQUES DU MYELOME

A) Notions récentes sur la structure des immunoglobulines
Leur intérêt dans la maladie de KAHLER
B) Electrophorèse sur papier
C) Analyse immunoélectrophorétique
D) Electrophorèse en Gel d'amidon
E) Ultracentrifugation analytique
F) La protéine de Bence Jones
G) Les cryoglobulines.

III. - INTERET THERAPEUTIQUE DES DONNEES IMMUNOLOGIQUES RECENTES

IV. - PARAPROTEINES GAMMA G ou GAMMA A EN DEHORS DE LA MALADIE DE KAHLER.

A - Dysglobulinémies réactionnelles
- Maladies infectieuses et parasitaires
- Connectivites et maladies inflammatoires
- Cirrhoses
- Infections chroniques du parenchyme rénal.

B - Dysglobulinémies des hémopathies

- Leucoses
- Hodgkin
- Sarcomes

C - Dysglobulinémies et cancers épithéliaux

V.- DYSGLOBULINEMIES "ESSENTIELLES"

VI.- DYSGLOBULINEMIES "PRE-MYELOMATEUSES"

VII.- EXPOSE DES OBSERVATIONS

VIII.- DISCUSSION DES OBSERVATIONS

IX. - CONCLUSION

X. - BIBLIOGRAPHIE.

I. - INTRODUCTION

Le diagnostic formel de maladie de KAHLER ne peut être affirmé que sur un ensemble concordant de données cliniques, radiologiques, biologiques et hématologiques dont aucune d'entre elles, prise isolément, n'a de valeur probante.

Nous présentons dans ce travail quatre observations de malades dont l'histoire clinique est assez peu évocatrice d'un myélome typique. Mais les investigations biologiques, en particulier l'étude des protéines sériques, a permis de mettre en évidence l'existence de para-protéines analogues aux globulines observées au cours du myélome. L'hypothèse de myélome biologique ou préclinique dont on sait, par des publications assez peu nombreuses, que les anomalies biologiques peuvent précéder un temps parfois très long l'éclosion d'un tableau typique, paraît la plus vraisemblable (86).

Mais la découverte de plus en plus fréquente de ce type de para-protéines apparemment analogues aux globulines du myélome au cours d'examens systématiques, chez des sujets atteints d'affections très diverses (100), ou même bien portants en apparence (53), nous amène à discuter et éliminer un certain nombre d'affections avant de conclure au diagnostic de myélome biologique ou préclinique (111) (55) (27).

A - HISTORIQUE BIOLOGIQUE (26) (41) (50) (84)

Si les caractéristiques biochimiques du myélome multiple ont attiré très tôt l'attention par leur caractère particulier, c'est encore grâce au développement des techniques biochimiques qu'a pu être précisé le syndrome biologique fondamental de la maladie de KAHLER.

C'est en 1850 que MAC INTYRE présenta la première observation de myélome sous le nom de "Mollities et fragilitas ossium". Mais c'est Henry BENCE JONES qui isolait la protéinurie thermosoluble dans les urines de ce malade, point de départ de l'individualisation clinique du myélome.

Puis, après les nouvelles observations de RUSTITSKY, les travaux de KAHLER et de BOZZOLO en Italie, précisant les caractères anatomo-cliniques de la maladie, ELLINGER en 1899 précisait l'hyperprotidémie du myélome.

WRIGHT en 1900, par ses travaux, inaugurait l'étape cytologique de l'affection,révélant l'importance de la prolifération plasmocytaire. Au cours de cette même année, MAGNUS-LEVY réussissait à cristalliser la protéine de BENCE-JONES. Enfin en 1931, les travaux de MAGNUS-LEVY mettant en évidence les relations entre la prolifération plasmocytaire et les anomalies protéiques, viendront cloturer cette première étape de recherches physico-chimiques sur la maladie de KAHLER.

C'est à partir de 1935 et de 1940 surtout que l'étude du myélome prendra une orientation nouvelle grâce au développement des techniques biochimiques : l'électrophorèse en phase libre de TISELIUS tout d'abord en 1937, puis l'électrophorèse sur papier en 1948 dont les publication de DELBARRE (29) et de SOULIER font connaître les premiers bilans en France en 1949.

Par la suite, de nouvelles techniques allaient permettre d'accroitre nos connaissances sur les constituants protéiques du sérum sanguin du myélome : l'immuno-électrophorèse dûe à GRABAR et WILLIAMS en 1953, l'électrophorèse en gel d'amidon découverte par SMITHIES en 1955, (41) et

l'ultracentrifugation

Enfin, de récents travaux bénéficiant du perfectionnement de ces méthodes de fractionnement physico-chimique et utilisant des méthodes basées sur la dissociation du complexe antigène-anticorps, ont permis de préciser la structure biochimique des anticorps sériques (50) et en particulier des immunoglobulines de la maladie de KAHLER.

B.- DEFINITION DE LA FORME COMPLETE DU MYELOME MULTIPLE

Le myélome plasmocytaire ou maladie de KAHLER est une hémopathie maligne systématisée, intéressant la lignée plasmocytaire : c'est une plasmocytose maligne. La définition assez générale de DI GUGLIELMO résume ce cadre assez vaste de "Maladie maligne à plasmocytes" (31) (83), "complexe du syndromes divers ayant pour dénominateur commun une affection primitive du système réticulo-endothélial, orienté dans le sens plasmocytaire; affection du système d'étiologie inconnue et d'évolution généralement fatale, caractérisée par une prolifération natypique, désordonnée, envahissante et anarchique des plasmocytes. La conséquence la plus fréquente en est l'atteinte de l'appareil squelettique. Dans l'immense majorité des cas, et pour des raisons encore mal connues, la maladie comporte une grave altération du métabolisme des protéines".

Le diagnostic de maladie de KAHLER repose dans sa forme complète, sur un triple syndrome (79) :

1 - Syndrome de prolifération plasmocytaire

2 - Syndrome dysprotéinémique

3 - Syndrome clinique, comportant le plus souvent une atteinte osseuse et viscérale (42).

Mais il est rare que tous les éléments de ce syndrome soient au complet, plus particulièrement à la période du début de maladie.

En effet (79)

1.- Le syndrome osseux clinique et radiologique peut faire défaut tout au long de l'évolution dans 10 à 15 % des cas de myélome, comme le montre la plupart des statistiques importantes. D'autre part, lorsqu'il existe, il n'a jamais de valeur absolue, car des aspects lacunaires assez voisins peuvent être réalisés par certains types de métastases cancéreuses ou des manifestations osseuses de certaines hémopathies. Dans d'autres cas, il peut s'agir d'aspects de déminéralisation banale, sans caractère évocateur.

2.- Le syndrome plasmocytaire est un élément de valeur certes, mais il est loin d'être un élément constant et son existence ne prend de valeur décisive que par son intégration dans un ensemble de manifestations cliniques, biologiques et radiologiques.

Tout d'abord, le médullogramme peut être normal et d'après une étude de SCHNEIDER et MAZABRAUD en 1959 (98) portant sur 172 observations de myélomes, 20 % de ponctions sternales précocément effectuées seraient dépourvues de modifications significatives. Il est donc nécessaire dans ces cas de répéter les ponctions médullaires en des points différents.

D'un autre côté, l'existence d'une plasmocytose médullaire n'a pas une valeur pathognomonique.
- une plasmocytose inférieure à 15 % ne permet pas de conclure,
- une plasmocytose supérieure à 15 % n'a pas de valeur absolue car on peut la constater au cours d'autres affections, moins fréquemment il est vrai, comme dans les observations d'agranulocytose et surtout de métastases cancéreuses notamment celle de COSTE, BOURGEOIS, DELBARRE et BLATRIX en 1948 (24); MARCHAL, MALLET, ISAL et MARLAND.

3.- Le syndrome protidique

est lui-même très variable.
- Si l'hyperprotidémie est le plus souvent retrouvée : 70 % à 80 % des statistiques importantes, (37) (84) (38), une protidémie normale peut se voir dans

un nombre non négligeable de cas (84).

- Les anomalies électrophorétiques sont presque constantes dans le myélome multiple. Il existe cependant une certaine proportion d'électrophorèses normales, celles-ci s'accompagnant habituellement d'une protidémie voisine de la normale (26) (84) (29) (38).

- Quant à la protéinurie de BENCE JONES, sa fréquence est diversement appréciée de 54 % pour certains auteurs (31) à 38 % (29), relativement peu fréquente de toutes façons.

L'absence de corrélation entre ces trois syndromes est à l'origine de formes incomplètes dont le diagnostic peut être particulièrement difficile au début de l'évolution de la maladie.

C.- DEFINITION BIOLOGIQUE

Elle repose sur la mise en évidence d'une paraprotéine Gamma G ou Gamma A.

L'analyse immunoélectrophorétique de GRABAR et WILLIAMS permet en effet, dans la très grande majorité des cas de maladie de KAHLER, d'apporter un argument positif, souvent décisif. Les échecs de cette méthode semblent être négligeables dans la plupart des statistiques importantes (38) (43 bis) (57) (96). L'électrophorèse en Gel d'Amidon permet alors habituellement de compenser les défaillances de l'immunoélectrophorèse.

Il apparaît donc que la paraprotéinémie myélomateuse soit l'élement le plus constant et souvent même le plus précoce du myélome multiple, les très rares myélomes "non secrétants" tendant à disparaître de la littérature à mesure que se perfectionnent les méthodes immunochimiques. On comprendra aisément le grand intérêt de la mise en évidence d'une telle paraprotéine dans les formes les plus frustes, les plus incomplètes de la maladie de KAHLER.

C'est à APITZ que l'on doit le terme de PARAPROTEINE, couramment utilisé actuellement pour désigner les globulines myélomateuses. C'est à propos du myélome multiple qu'il créa ce terme en 1940 pour désigner des protéines anormales, absentes du sérum des sujets sains. Les expériences de SONNET et coll. (104 bis), de SERRE et JAFFIOL (101) montrèrent en 1958 que ces globulines myélomateuses considérées comme anormales étaient produites par des plasmocytes pathologiques.

La maladie apparaissant alors typiquement comme un plasmocytome malin secrétant une immunoglobuline Gamma G ou Gamma A, en apparence qualitativement anormale.

EN FAIT, ON EST BIEN OBLIGE D'ADMETTRE ACTUELLEMENT QU'IL N'EST PAS POSSIBLE DE DECIDER SI LES PARAPROTEINES CORRESPONDENT A UNE AUGMENTATION DES IMMUNOGLOBULINES NORMALEMENT PRESENTES OU A LA PRESENCE DE PROTEINES ANORMALES APPARENTEES AUX IMMUNOGLOBULINES.

L'intérêt du perfectionnement de ces méthodes immuno-chimiques est non seulement de confirmer le diagnostic des formes cliniques incomplètes du myélome mais surtout de déceler l'existence de la maladie à un stade purement biologique, préclinique. La phase clinique du myélome, en effet, représente en fait un stade avancé de la maladie, celle-ci pouvant évoluer depuis plusieurs mois ou années dans une latence complète (33) (116). Un certain nombre d'auteurs ont pu découvrir dans des circonstances variables (affections intercurrentes, altération de l'état général, accélération inexpliquée de la vitesse de sédimentation, ou même lors d'un examen systématique) une dysprotéinémie isolée de type myélomateux (3) (64) (82) (86) (77) (110) qui précéda d'un délai variable, l'apparition de signes cliniques et radiologiques typiques de myélome multiple.

D.- VALEUR DU SYNDROME BIOLOGIQUE

Mais il fallut bien se rendre à l'évidence que la présence de

gamma-globulines anormales, considérées comme spécifiques du myélome multiple, pouvait se rencontrer au cours d'autres affections et même chez un sujet en apparence sain, alors que le plasmocytome n'était probable ni cliniquement, ni hématologiquement, ni radiologiquement.

En effet, le développement des méthodes d'analyse des protéines sériques - de l'immunoélectrophorèse en particulier - ont permis à quelques auteurs de détecter des paraprotéines de type myélomateux dans le sérum de sujets chez lesquels ni le contexte clinique, ni le contexte hématologique, ni même la vérification histologique ne permettait de porter le diagnostic de maladie de KAHLER (89) (67).

Même si l'on écarte les sujets chez qui une maladie de KAHLER confirmée est apparue ultérieurement, il reste cependant dans la littérature un certain nombre d'observations pour lesquelles le diagnostic de myélome multiple n'a pu être retenu.

Et c'est à propos de ces observations que l'on se demande si la paraprotéinémie peut être déterminée par une autre affection que le myélome ou la macroglobulinémie de WALDENSTROM, ou bien s'il ne s'agit pas de maladie de KAHLER authentique dont les signes biologiques précèdent isolément l'éclosion d'un tableau typique.

Reste l'hypothèse d'une anomalie génétique suggérée par la constatation de macroglobulinémies familiales (101 bis).

On voit, en conclusion, que la mise en évidence des paraprotéines myélomateuses particulièrement intéressantes dans les formes pauci-symptomatiques de cette affection peut faire poser de difficiles problèmes diagnostics dans de telles formes et à plus forte raison lorsqu'elles sont détectées en dehors du contexte clinique habituel.

II. - RAPPEL DES ANOMALIES BIOLOGIQUES DU MYELOME

A.- NOTIONS RECENTES SUR LA CLASSIFICATION ET LA STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES. LEUR INTERET DANS LA MALADIE DE KAHLER -

Le développement des techniques biochimiques, et en particulier, des méthodes de fractionnement physico-chimique, et l'utilisation de méthodes basées sur la dissociation du complexe antigène-anticorps, ont permis ces dernières années de préciser la structure biochimique des immunoglobulines, ce qui n'est pas sans intérêt sur l'incidence de certaine thérapeutique chimique de la maladie de KAHLER. (5 bis).

On désigne avec HEREMANS sous le nom d'immunoglobulines, 3 protéines du plasma humain qui ont en commun un rôle dans la fonction anti-corps, chacune d'entre elles ayant plusieurs dénominations selon que l'on tient compte de l'une ou l'autre de leurs propriétés.

Elles sont appelées Gamma SS, Beta 2 A, Beta 2 M si l'on tient compte de leur mobilité électrophorétique; 7 S Gamma ou 19 S Gamma si l'on s'en rapporte à leur constante de sédimentation; Gamma 2, Gamma 1 A, Gamma 1 M en raison de leur appartenance au cadre des Gamma globulines et de leur rôle immunologique.

Gamma S.S.	7 S. Gamma	Gamma 2	Ig G	Gamma G
Beta 2 A		Gamma 1 A	Ig A	Gamma A
Beta 2 M	19 S Gamma	Gamma 1 M	Ig M	Gamma M

En fait, s'il existe de nombreux synonymes, la terminologie actuellement retenue est la suivante : le symbole Ig (abréviation du terme immunoglobuline) suivi d'une lettre majuscule désignant la classe spécifique d'immunoglobuline, ce qui se traduit par Ig G, Ig A et Ig M.

Mais en raison des difficultés que représente une telle terminologie pour l'expression orale, on retient plus souvent actuellement les symboles suivants : Gamma G, Gamma A et Gamma M.

On reconnaît donc actuellement 3 immunoglobulines :

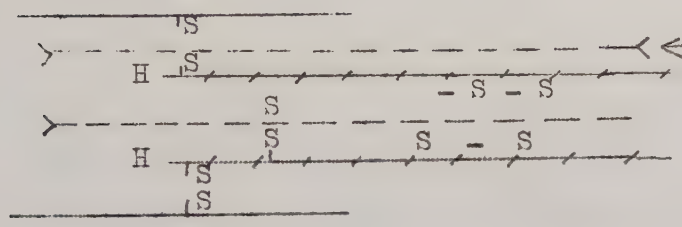
- La Gamma G globuline, qui a un poids moléculaire de 160.000, une constante de sédimentation de 7 S et une mobilité électrophorétique dispersée, couvrant les zones Beta et Gamma.

- La Gamma A globuline qui a aussi un poids moléculaire de 160.000. Sa constante de sédimentation est de 6,5 à 7 S, mais elle peut donner des polymères ayant des constantes de sédimentation de 9 à 13 S

- La Gamma M globuline enfin, ou macroglobuline, dont le poids moléculaire est de 1 million et la constante de sédimentation 19 S.

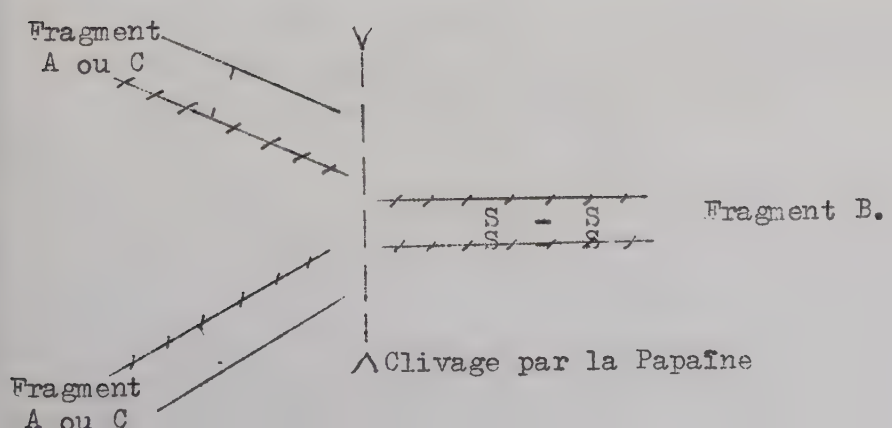
Le développement des techniques biochimiques a permis, ces derniers temps, de préciser la structure de ces immunoglobulines. En effet, des études

basées sur divers procédés de dégradation ont montré la complexité des leurs structure antigénique (12) : FRANKLIN (45) et PUTNAM, à la suite des travaux de PORTER, ont montré que les Gamma globulines humaines étaient clivées par la papaïne en 3 fragments A et C d'une part, B d'autre part. Les fragments A et C à peu près identiques portent le motif anticorps mais ne peuvent précipiter l'antigène homologue. Le fragment B, cristallisable, n'a pas la fonction anticorps mais peut fixer le complément. Plus habituellement, on se contente de séparer une fraction de mobilité électrophorétique lente (S=slow) qui correspond aux fragments A et C, et une fraction rapide (F = fast) qui correspond au fragment B.



Clivage par le Mercaptoéthanol, rompant les liaisons disulfures.

EDELMAN et POULIK, d'un autre côté, ont montré que le mercaptoéthanol, surtout en présence d'une solution concentrée d'urée, scinde les gamma globulines humaines en deux types de chaînes polypeptidiques de poids moléculaire différent : les unes légères (L = light)
les autres lourdes (H = heavy)
ou encore chaînes A ou B selon leur ordre de passage sur une colonne de Sephadex.



Ces deux types de recherche ont une relation précise : la fraction lente isolée après clivage par la papaïne, correspond aux chaînes légères et à une partie des chaînes lourdes, obtenues après traitement par le mercapto-éthanol - la fraction rapide, au reste des chaînes lourdes.

Quoiqu'il en soit, on peut considérer actuellement de façon schématique qu'une molécule d'immunoglobuline est constituée de deux chaînes lourdes "H", de poids moléculaire ≠ 55.000, et de deux chaînes légères "L" de poids moléculaire voisin de 20.000, ces chaînes étant réunies entre elles par des liaisons disulfures.

Il est très important de préciser qu'il existe une hétérogénéité antigénique des Gamma globulines humaines portant sur les chaînes légères. En effet, ces trois immunoglobulines Gamma G, Gamma A et Gamma M ont - outre une structure antigénique spécifique, propre à chacune d'elles - une sturcture antigénique commune.

La structure antigénique spécifique, propre à chacune des 3 immunoglobulines, est liée aux chaînes lourdes. Ces chaînes étant désignées selon la nomenclature actuelle par les lettres grecques :

Gamma pour les Gamma G
Alpha pour les Gamma A
Mu pour les Gamma M

La structure antigénique commune que l'on retrouve dans les trois variétés d'immunoglobulines correspond aux chaînes légères. Elle peut être de deux types K ou L. Les chaînes légères étant alors désignées par les lettres grecques Kappa ou Lambda.

CLASSE d'immunoglobuline	STRUCTURE SPECIFIQUE (chaînes lourdes)	STRUCTURE COMMUNE (chaînes légères)
Gamma G	Gamma	Kappa ou Lambda
Gamma A	Alpha	Kappa ou Lambda
Gamma M	Mu	Kappa ou Lambda

Il faut préciser que les déterminants antigéniques K et L ne sont jamais sur une même immunoglobuline. Celles-ci ne portent que des chaînes légères que de l'un ou l'autre type. Et il existe - par conséquent - des gamma globulines de type K ou de type L.

60 % des immunoglobulines seraient de type K
30 % " " L
10 % seraient d'autres types.

Dans la maladie de Kahler, on connaît l'augmentation importante de la Gamma G. ou de la Gamma A globuline, dont la mobilité électrophorétique est anormalement ressérée et dont les caractères immunochimiques sont apparemment anormaux.

On retiendra essentiellement 2 particularités :

- la 1ère concerne les globulines myélomateuses qui se classent comme les globulines normales en groupe K ou L. Mais alors que les 2 types existent chez le sujet normal, il n'en existe qu'un seul type K ou L chez les malades atteints de myélome multiple (12).
- La 2ème concerne la protéine de BENCE JONES, isolée à partir des urines de sujets myélomateux.

EDELMAN a montré qu'elle était constituée de deux chaines légères "L" toutes deux de type K ou de type L, son faible poids moléculaire expliquant sa filtration rénale facile. Le déterminant antigénique K ou L de ces protéines de BENCE JONES se trouvant sur les chaînes légères, donc sur la structure commune, on comprendra facilement que l'on puisse trouver la protéine de BENCE JONES dans les urines de malades atteints de Gamma G ou de Gamma A myélomes ou même de macroglobulinémie. En effet, comme on l'a dit, ces protéines de BENCE JONES sont proches sinon identiques aux chaînes légères des immunoglobulines.

BERGGARD a même mis en évidence l'existence - en quantité très faible - de chaînes légères libres de Gamma globulines dans le sérum de sujets normaux. On n'a pu encore déterminer la raison de cette synthèse incomplète des immunoglobulines.

B.- LES PROTEINES SERIQUES DANS LA MALADIE DE KAHLER

Pour OSSERMAN (85), le fait que 97 % environ des malades atteints de myelome aient une protéine anormale dans le plasma et, ou, dans l'urine, signifie que la mise en évidence d'une telle paraprotéinémie est d'un intérêt diagnostic considérable.

On se bornera à rappeler les anomalies des protéines plasmatiques mises en évidence par les examens les plus habituels : l'electrophorèse sur papier, l'immunoélectrophorèse, l'électrophorèse en gel d'amidon et l'ultracentrifugation.

Protéines plasmatiques :

Les protides totaux n'ont une valeur d'orientation que lorsque leur taux est considérablement augmenté.

L'hyperprotidémie est loin d'être constante au cours du myélome multiple. En effet, le taux des protides totaux varie dans les limites assez larges de 46 g. à 153 g. dans la statistique de REINER et STEIN portant sur 90 sérums

de myélomateux (94 ter), de 59 g. à 130 g. dans les 38 cas de DEBRAY-SACHS (28) Cependant une hyperprotidémie, sans être obligatoirement considérable, est le plus habituellement retrouvée dans la plupart des statistiques. PUTNAM et UDIN (93 bis) trouvent une hyperprotidémie dans 65 % de leurs observations. FAUVERT et COL (38), dans une série de 83 observations, trouvent une protidémie qui dépasse 100 g. pour 1000 dans 44% des cas, comprise entre 80 et 100 g. pour 1000 dans 28 % des cas, et inférieure à 80 pour 1000 dans 28 % des cas. Une protidémie normale ou même diminuée n'est donc pas incompatible avec un diagnostic de maladie de KAHLER.

Cette hyperprotidémie est liée à une hyperglobulinémie alors que le taux de l'albumine est constamment abaissé, ce qui entraîne l'inversion habituelle du rapport Albumine/Globuline.

Cette hyperglobulinémie est directement responsable de la positivité de diverses réactions dites de "labilité sérique", en particulier de l'accélération de la V.S. dont on sait la très grande valeur d'orientation.

Caractères biophysique de la protéine anormale

Electrophorese sur papier

demeure la méthode d'exploration par excellence de l'ensemble des protéines sériques, l'examen fondamental de dépistage doit être pratiqué avant tout examen plus compliqué (41). Elle utilise la propriété des protéines de se déplacer, sous l'action d'un champ électrique, sur un support solide à des vitesses différentes. Les anomalies électrophorétiques apparaissent presque constantes au cours de l'évolution du myélome.

Cependant, la plupart des auteurs font état, dans leurs statistiques, de tracés électrophorétiques normaux.

MOORE, KABAT et GUTMAN : 3 tracés normaux sur 15 malades
TEN TIJE : 9 normaux sur 51 malades

COSTE et DELBARRE : 4 sur 15 malades
DI GUGLIELMO : 3 sur 41 malades
CREYSSEL : 5 sur 46 malades
OLMER : 2 cas
FAUVERT et COLL : 8 cas sur 85 malades
DEBRAY-SACHS : 5 cas sur 38 malades
MIRAVET : 5 cas sur 48 malades.

Il faut donc retenir la possibilité, dans quelques rares cas, d'un diagramme électrophorétique strictement normal au cours de myélome multiple confirmé.

L'onde myélomateuse typique apparaît sur les courbes d'enregistrement optique comme un pic globulinique aigu, et sur les bandes de papier comme une tache particulièrement dense, bien circonstrite, homogène.

La forme en pic aigu, très resséré, à base étroite, est très évocatrice et s'oppose à l'aspect en dome des dysglobulinémies réactionnelles. Il faut noter enfin la permanence d'une telle anomalie tout au long de l'évolution de la maladie, son évolution ne se faisant que dans le sens d'une augmentation.

C'est sur l'électrophorèse sur papier que se faisait, de façon courante, la classification des myélomes en fonction de la mobilité électrophorétique de la "protéine anormale". Celle-ci se situe dans la zone des Gamma-Globulines le plus habituellement, des Beta un peu moins fréquemment, des Alpha 2 tout à fait exceptionnellement. Une position intermédiaire Beta-Gamma étant fréquemment observée (Onde M ou Dzeta).

Une statistique récente de KYLE et coll. (66 bis), portant sur 165 cas, est un reflet assez fidèle des statistiques antérieures : Mobilité Alpha 2 : 2 % - Beta : 12 % - Inter Beta-Gamma : 8 % - Gamma : 63 %. DEBRAY-SACH (28), parmi ses 38 cas personnels : Alpha 2 : 0 - Beta : 13 % Inter Beta-Gamma :

13 % - Gamma : 58 %. On voit donc la très nette prédominance des "protéines anormales" de mobilité Gamma.

Enfin, on rappellera que :

- la fraction albumine est presque constamment diminuée en valeur relative dans des proportions variables.
- les Alpha 1 et Alpha 2 sont habituellement élevés de façon modérée. (84)
- l'hypogammaglobulinémie est habituelle, n'apparaissant que dans les myélomes de type Beta. Cette hypogammaglobulinémie peut exister isolément sur certains diagrammes de myélome où n'apparait pas d'onde myélomateuse.

Dans la majorité des cas, la classification du myélome selon la mobilité électrophorétique de la protéine anormale sérique est possible.

C.- ANALYSE IMMUNO-ELECTROPHORETIQUE

permet de caractériser l'immunoglubuline anormale décelée par l'électrophorèse.

Due à GRABAR et WILLIAMS, elle permet de dénombrer, à l'intérieur d'une fraction de même mobilité électrophorétique, un certain nombre de constituants différant entre eux par leurs motifs antigéniques.

Elle associe en effet au critère de mobilité électrophorétique, le critère de détermiant antigénique, et a permis ainsi de montrer que les "protéines anormales" du myélome se rattachent exclusivement, du point de vue antigénique, à deux groupes de globulines : les Gamma G et les Gamma A globulines.

En 1959, FAUVERT et col. (38) précisent les anomalies les plus importantes observées au cours du myélome multiple :

- existence de la protéine de BENCE JONES sérique qui se manifeste sous la forme d'un trait supplémentaire qui, selon la vitesse de migration, se raccorde du côté cathodique ou anodique avec la ligne des gamma-globulines ou lui reste

parallèle ou sous-jacent :

- renforcement localisé de la ligne des Gamma-globulines en l'une de ses extrêmités anodique ou cathodique ou en son centre.

- augmentation globale de la ligne des Gamma-globulines écourtée, associée à une disparition de la Beta 2 A globuline.

- augmentation massive de la Beta 2 A globuline associée à un trait de Gamma-globulines normal ou écourté.

Sur ces données, le diagnostic formel de maladie de KAHLER est confirmé chez 52 malades sur 60. Il est fortement soupçonné 5 fois. Enfin, chez trois malades, il ne peut être porté : parmi ceux-ci, 2 cryo-globulinémies et une hypoprotéinémie.

HEREMANS ne trouve aucune immunoélectrophorèse normale sur plus de 300 sérum de myélome multiple. Il classe les paraprotéines myélomateuses en 3 groupes, fonction de leurs caractères antigéniques : (91)

- le 1er, fait de globulines à antigène de pic gamma que rien ne distingue du point de vue immunologique des Gamma-globulines normales et qui représenterait 72 % des cas.

- le 2ème, globulines à antigène de type Beta, correspondant aux Beta 2 A normales, très souvent associées à des modifications des globulines du groupe Gamma : 23 % des cas.

- le 3ème comprend les quelques cas où l'immunoélectrophorèse a permis de déceler dans le sérum une P B J.

L'auteur insiste sur la fréquence du phénomène de cryogelification dû à la présence de cryoglobulines qui accompagnent la paraprotéine myélomateuse dans 10 % environ des myélomes, surtout du groupe Gamma.

L'analyse immunoélectrophorétique par un immuno-sérum antisérum humain normal permet de relier la structure antigénique des protéines anormales

de la quasi-totalité des myélomes à celle de 2 groupes de protéines du sérum humain normal : Gamma-globuline et Beta 2 A globuline.

Il semble que dans les rares cas d'échec de cette méthode, l'électrophorèse en gel d'amidon lui supplée, en révélant la protéine anormale.

L'ensemble des statistiques récentes permet de constater que dans environ 70 % des cas, la protéine myélomateuse se rattache au groupe des Gamma G globulines; dans 30 % des cas seulement, au groupe des Gamma A. En effet, FAUVERT et HARTMANN (38), sur 106 malades, trouvent 71 % de Gamma G et 21 % de Gamma A. FINE et CREYSSEL (43 bis), sur 99 cas, trouvent 50 % de Gamma G, 30 % de Gamma A et 1 % de Gamma G et Gamma A. DEBRAY-SACHS (28), sur 29 malades, 42 % de Gamma G, 24 % de Gamma A et 10 % de Gamma G et Gamma A.

D.- ELECTROPHORESE EN GEL D'AMIDON

Elle permet de suppléer aux rares échecs de l'analyse immuno-électrophorétique.

Découverte en 1955 par SMITHIES, elle est actuellement la seule technique qui - par une simple électrophorèse - individualise directement de 12 à 24 constituants dans le sérum humain (41).

Cette méthode associe au phénomène de migration électrophorétique une ultrafiltration à travers les pores du gel d'amidon.

C'est un examen essentiel (28) pour affirmer le caractère anormal d'une protéine. Mais l'apport principal de cette technique est la mise en évidence de l'hétérogénité de certaines protéines anormales qui étaient en apparence homogènes à l'électrophorèse sur papier, à l'ultracentrifugation et même à l'immunoélectrophorèse.

Cette hétérogénité est exceptionnelle en ce qui concerne les para-

protéines de mobilité Gamma et présentant une antigénécité commune avec les Gamma G globulines. Par contre, elle est fréquemment observée sur les paraprotéines de mobilité. Béta présentant une antigénécité commune avec les Gamma A globulines. Ceci confirme des observations faites par l'ultracentrifugation analytique dans certains Beta myélomes, où des constituants plus lourds S=9 et S=11 et 12 avaient été trouvés à côté d'une augmentation des constituants globuliniques normaux de constante de sédimentation normale S=7. On signalera que les macroglobulines ne migrent pas en gel d'amidon.

Enfin, certains serums de myélome contiennent une paraprotéine de petit poids moléculaire analogue à la P B J. Celle-ci, souvent peu importante quantitativement dans le sérum, peut être facilement méconnue à l'électrophorèse sur papier. En gel d'amidon, elle se distingue des autres protéines normales, migrant en position anormale, plus rapide que les Béta 2 A à globulines.

E.- L'ULTRACENTRIFUGATION ANALYTIQUE (28)

FILITTI - WURMSER et HARTMANN ont défini selon le diagramme obtenu un certain nombre de classes.

La classe I, où l'on note une diminution du Pic A et une augmentation du Pic G. C'est le diagramme le plus fréquemment observé; il correspond aux Gamma et Béta 2 A myélomes.

La classe II s'individualise par une augmentation du pic A, avec diminution ou absence du pic G et pic M discret. Ce diagramme beaucoup moins fréquent correspond à des Gamma-globulines anormales et de petit poids moléculaire.

La classe III caractérisée par des modifications variables des pics A, G et M et surtout l'existence de pics supplémentaires ayant des constantes de sédimentation intermédiaires. Ce diagramme peut s'observer dans les Gamma et Béta 2 A myelomes.

F.- PROTEINES DE BENCE JONES

Nous ne ferons qu'aborder les problèmes soulevés par l'apparition - dans certains myélomes - de protéines thermo-solubles dites de BENCE-JONES dans les urines. Définies par leur thermosolubilité, on sait en fait qu'il s'agit de protéines de poids moléculaire aux environs de 40.000 donc susceptibles de franchir la barrière rénale. Cette protéine, observée dans les urines de malades atteints de maladie de KAHLER, peut parfois être mise en évidence - par des méthodes très fines - dans le sérum des tels malades.

- Cette protéine de BENCE-JONES se retrouve dans 40 à 45 % des myélomes lorsqu'on la recherche par ses critères classiques de thermolabilité.

- L'analyse électrophorétique conjointe du sérum et des urines paraît être la technique de choix. POLONOVSKI et DELBARRE la retrouvent dans 38 % de leurs cas (92 bis). OSSERMAN, sur 100 malades (85) : 48 ont une anomalie sanguine et urinaire, et 13 une protéinurie de BENCE JONES sans anomalie sérique décelable à l'électrophorèse.

Quoiqu'il en soit, on peut comprendre que cette paraprotéinurie ne soit rien d'autre que le reflet des anomalies sanguines. Il parait évident que de fortes concentrations sériques de grosses molécules n'entraînent pas d'anomalies urinaires, alors que de faibles concentrations sériques de micromolécules - inconstamment révélées par les examens habituels - se traduisent par une protéinurie; grâce aux progrès récents concernant la structure des immunoglobulines, on sait maintenant que la protéine de BENCE JONES est constituée par deux chaînes légères, toutes deux de types antigéniques K ou L. Elles sont donc identiques aux chaînes légères des immunoglobulines, ce qui explique que l'on peut les rencontrer dans la maladie de KAHLER mais aussi dans la macroglobulinémie de WALDENSTROM.

Les méthodes immunologiques poussées semblent permettre de la retrouver même à une concentration très faible dans les urines ou de façon plus

rare, le sérum, de presque tous les malades atteints de maladie de KAHLER (116).

On verra plus loin - à la lumière des travaux récents (5 bis) - l'intérêt de déterminer la structure antigénique d'une telle PROTEINURIE de BENCE JONES lorsque celle-ci est ISOLEE.

G.- CRYOGLOBULINES

Nous terminerons ce bref rappel des principales anomalies biologiques du myélome multiple par quelques mots sur les cryoglobulines. Celles-ci appartiennent à des fractions globuliniques diverses et leur signification est beaucoup moins précise que celle des deux paraprotéines observées au cours de la maladie de KAHLER. Cependant, elles sont signalées par la plupart des auteurs (92 bis) (14 bis) (30) (48) (84) (126), avec une fréquence non négligeable.

Il faut signaler à leur propos, qu'elles peuvent - lorsqu'elles existent en quantité abondante - fausser les examens de laboratoire pratiqués à la température ambiante.

En conclusion, on peut retenir avec SERRE et JAFFIOL (101) les diverses modalités selon lesquelles se combinent les anomalies sériques et urinaires, que la plupart des études plus récentes ont pu confirmer.

- dans environ 50 % des cas, les perturbations protéiques et urinaires coexistent
- dans un deuxième groupe, plus restreint, seule existe une dysprotéinémie isolée.
- Il semble cependant qu'une étude immunochimique systématique de la P.B.J. réduirait sensiblement le nombre des observations de ce groupe.
- le troisième groupe se caractérise par l'existence d'une protéinurie de BENCE JONES isolée sans anomalie sérique. Là encore se fréquence est diversement appréciée et il semble que l'analyse immunoélectrophorétique plus fréquemment appliquée révèle souvent une P B J sérique ou quelque anomalie protéique qui échappe à l'électrophorèse simple.

- Quant à l'absence de dysprotéinémie sanguine et urinaire, elle semble extrêmement rare.

Il n'en existe qu'une dizaine de cas dans la littérature (101) (14 ter), et il semble que le développement de l'étude immunologique des sérums de malades atteints de maladie de KAHLER, restreigne de façon considérable ce groupe des plasmocytomes non sécrétants.

III.- INTERET THERAPEUTIQUE DES DONNEES IMMUNOLOGIQUES RECENTES

Ce bref rappel des anomalies biologiques de la maladie de KAHLER et en particulier des notions récentes, concernant la classification et la structure des immunoglobulines chez le sujet sain et dans la maladie de KAHLER, permet de mieux comprendre l'efficacité du MELPHALAN ou suivant le type immunologique de la protéine myélomateuse.

Une seule étude de ce genre a été publiée récemment par des auteurs américains : BERGSAGEL, MIGLIORE et GRIFFITH (5 bis). Cette étude porte sur 91 malades atteints de myélome multiple.

La plupart des statistiques antérieures - en effet - font état d'un pourcentage d'efficacité du MELPHALAN d'environ 50 %. Aucune corrélation n'a pu être établie entre ces succès thérapeutiques et une quelconque particularité de la maladie, qu'il s'agisse de l'âge, du sexe, de la race; du stade évolutif de la maladie auquel est appliqué le traitement; ou encore de la morphologie des plasmocytes, de la présence ou de l'absence de protéinurie.

Dans cette récente étude (5 bis), les malades, au nombre de 91 sont divisés en deux groupes sur la base du type antigénique de la chaîne légère : 54 sont de type K et 37 de type L. Parmi ceux-ci, certains ont une pro-

téinémie associée à une protéinurie; d'autres ont uniquement une protéinurie de BENCE JONES.

Les modalités de traitement par le MELPHALAN se font selon 2 schémas différents :

- pour les uns, 0,2 mg./Kg./jour jusqu'à ce que le taux des leucocytes atteigne 3.000 et des plaquettes 100.000. Mais cette dose entraînait souvent une leucopénie sévère.

- pour les autres, 0,5 à 2 mg./Kg./jour selon la tolérance individuelle pendant des périodes de 4 jours répétées à intervalle de 6 à 10 semaines selon l'état hématologique.

Les critères d'efficacité selon lesquelles les malades ont été considérés comme "répondants" à la thérapeutique sont au nombre de 5 :

(1) diminution de 50 % ou plus du taux des protéines sériques myélomateuses
(2) diminution de 50 % ou plus de la protéinurie de 24 heures
(3) réparation de l'anémie dans le sens d'une augmentation de 2 g.% de l'hémoglobine pondérale.
(4) une réduction de 50 % ou plus des plasmocytomes palpables.
(5) une diminution du calcium urinaire de plus de 5 meq. par litre.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

- 100 % d'efficacité chez les malades ayant seulement une protéinurie de BENCE JONES de type K (11/11),

- efficacité nulle chez ceux qui n'avaient seulement qu'une protéinurie de BENCE JONES mais de type L (0/9)

- environ 50 % de résultats positifs chez les malades qui avaient à la fois une protéine sanguine et une protéine urinaire. Dans ce groupe le plus important (66 malades), les auteurs ne constatent aucune différence significative quant à l'efficacité du Melphalan, qu'il s'agisse d'un Gamma A ou d'un Gamma G myélome, d'une protéine du type K ou du type L.

TABLEAU : "Réponse clinique au Melphalan selon les types de chaîne "H" ou "L" des protéines myélomateuses".

Chaîne lourde H	Chaîne légère L	
	Type K	Type L
Gamma	19 / 31	7 / 17
Alpha	3 / 8	2 / 9
P B J seulement	11 / 11	0 / 9
Non évalué	3	2

En conclusion de cette étude, on peut retenir le grand intérêt que présente la possibilité de déterminer le type antigénique de la chaîne légère des malades dont la protéinurie est la seule anomalie biologique décelable au cours du myélome.

Et l'on a vu que ce groupe de malades semble représenter un pourcentage non négligeable. On conçoit d'autant plus facilement l'efficacité plus grande d'une telle thérapeutique chez des malades dont le diagnostic de maladie de KAHLER peut être porté au stade purement biologique.

IV - PARAPROTEINEMIES GAMMA G et GAMMA A EN DEHORS DE LA MALADIE DE KAHLER.

Nous allons passer en revue les principaux groupes de dysglobulinémies habituellement rencontrés et qui ne traduisent qu'une simple modification QUANTITATIVE des protéines sériques au cours de certaines affections.

Quelques auteurs, cependant, ont pu mettre en évidence au cours de ces affections, des modifications électrophorétiques ou immunoélectrophorétiques traduisant la présence d'une PARAPROTEINE d'aspect myélomateux.

A - DYSGLOBULINEMIES REACTIONNELLES

Ce groupe des "dysglobulinémies réactionnelles" englobe un certain nombre de maladies où la dysglobulinémie est secondaire, non spécifique, et la mise en évidence d'une paraprotéinémie de type myélomateux tout à fait exceptionnelle. Ces maladies ont en commun la sollicitation primitive ou secondaire du système réticulo-endothélial, et peuvent être considérées - à des degrés plus ou moins grands - comme des réticulopathies (37).

1) - Parasitoses et maladies infectieuses

Le KALA AZAR représente le type même de ces "réticulopathies" parasitaires. Il est habituel de constater une dysprotéinémie, qui se traduit le plus souvent par une hyperprotidémie et la présence abondante d'eugammaglobu-

lines avec un pic aigu dans la zone des gamma à l'électrophorèse. Mais l'analyse immunoélectrophorétique ne révèle qu'une augmentation de la Gamma M globuline (84).

Dans la TRYPANOSOMIASE AFRICAINE ou maladie du sommeil, la plasmocytose médullaire, gänglionnaire et même parfois sanguine, est fréquente. L'hyperprotéinémie et surtout l'hypergammaglobulinémie avec englobulines sont habituelles et apparaissent nettement secondaires à l'infection.

Au cours du PALUDISME, surtout en pays endémique, une hausse des gammaglobulines semble être fréquemment observée (4 bis) (4 ter), mais il ne s'agit que de dysglobulinémie mineure.

Parmi les autres PARASITOSES retentissant sur l'équilibre protéique, il faut citer la TOXOPLASMOSE ACQUISE de l'adulte où la présence de macroglobulines a été retrouvée dans un cas de CLEVE (84).

La dysglobulinémie semble être particulièrement peu fréquente au cours des infections VIRALES ou MICROBIENNES.

Dans les infections VIRALES une dysglobulinémie secondaire s'observe parfois dans la MONONUCLEOSE INFECTIEUSE ou l'HEPATITE VIRALE (37).

Parmi les infections microbiennes, au cours de la LEPRE, de la maladie de NICOLAS FAVRE, de la LYMPHORETICULOSE BENIGNE d'INNOCULATION, de la SIPHYLIS CONGENITALE, de la BRUCELLOSE CHRONIQUE, il est fréquemment observé une hyperprotidémie avec hypergammaglobulinémie plus ou moins importante.

La dysprotéinémie de l'endocardite d'OSLER nous retiendra un peu plus. Un certain nombre d'auteurs ont fait état d'observations de maladies d'OSLER s'accompagnant d'une hypergammaglobulinémie avec pic élancé à base étroite, pseudomyélomateux à l'électrophorèse. Cette importante dysprotéinémie ne semble pas être le fait exclusif des OSLER à hémoculture négative pouvant faire dis-

cuter l'endocardite de LIBMAN-SACKS, comme en témoigne l'étude de RAYNAUD et coll. (94 bis), qui retrouvent 4 fois une hémoculture positive chez 17 malades Plus récemment, SELIGMANN et coll. (100) ont mis en évidence une paraprotéine de type immunologique Gamma G chez un malade atteint de maladie d'OSLER.

2) - Connectivités et maladies inflammatoires

Dans les CONNECTIVITES, maladies du système où les désordres immunologiques sont constants et souvent au premier plan, c'est au cours de la maladie LUPIQUE et de la polyarthrite RHUMATOIDE que la dysglobulinémie apparaît la plus évidente et la plus marquée.

Dans la maladie rhumatoïde, l'électrophorèse révèle le plus souvent une augmentation de la fraction alpha 2 inconstamment associée à une hypergammaglobulinémie d'importance variable; l'analyse immunoélectrophorétique montrant une augmentation modérée des Gamma G et A et parfois à un moindre degré de la Gamma M.

Dans le LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE, le diagramme électrophorétique révèle habituellement l'augmentation du taux des gammaglobulines qui est au premier plan, l'immunoélectrophorèse montrant typiquement l'élévation parallèle de la Gamma G et A et l'abaissement ou la disparition de la fraction Béta 1 A. Cependant SELIGMANN a déjà mis en évidence une paraprotéine de type Gamma G dans le sérum de tels malades (100).

Au cours des AUTRES CONNECTIVITES, péri-artérite noueuse, sclérodermie, dermatomyosite, la dysglobulinémie est souvent moins importante se traduisant habituellement par une augmentation de la fraction des gammaglobulines.

Parmi les autres maladies inflammatoires, entrant dans le cadre des maladies rhumatismales, citons :

- la SARCOIDOSE de BESNIER BOECK SCHAUMANN, au cours de laquelle il

est habituel d'observer une hypergammaglobulinémie modérée,

- la SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE où le syndrome biologique est en général assez pauvre. Cependant JACQUELINE et GROULADE (61) ont mentionné la présence d'un pic gamma-pseudomyélomateux (moins homogène toutefois) au cours de certaines spondylarthrites ankylosantes avec localisations périphériques.

- Quant au RHUMATISME PSORIASIQUE, LAUGIER LEVY et ZIMMER constatent dans onze cas de cette maladie une augmentation de la Béta 2 M globuline.

Il ressort de ces observations que les modifications protidiques observées au cours de ces affections ne sont, dans la majorité des cas, que des hyperglobulinémies simples et non de vraies dysprotéinémies. Il s'agit d'une hyperglobulinémie gamma vraie, de mobilité normale, affectant la forme d'un dôme traduisant l'hétérogénéité électrophorétique des globulines anticorps. Dans quelques rares cas, un pic électrophorétique élancé pseudo-myélomateux a été observé et même une paraprotéinémie : outre les quelques cas de tracé électrophoritiques pseudo-myélomateux observés dans certaines observations d'endocardite d'OSLER et de pelvi-spondylite rhumatismale, SELIGMANN a mis en évidence une paraprotéine Gamma G (100) au cours d'une maladie d'OSLER et d'un lupus érythémateux disséminé.

3) - Cirrhoses

Au cours des cirrhoses en général, et plus particulièrement des cirrhoses alcooliques qui représentent encore l'étiologie la plus habituelle, une dysprotéinémie d'importance variable est habituellement retrouvée. Il s'agit, le plus souvent, d'une diminution plus ou moins importante de l'albumine, compensée par l'élévation d'une ou plusieurs fractions globuliniques, se traduisant sur le profil électrophorétique par un tracé à base élargie englobant dans un même dôme les anomalies Beta et Gamma.

Cependant il existe un certain nombre d'observations de cirrhose associées à une dysprotéinémie plus marquée, dont le profil électrophorétique

révélant un pic aigu, isolé, à base étroite en Béta ou Gamma, est assez évocateur de myélome. Des observations récentes ont pu faire état chez de tels malades, de l'existence de paraprotéine de type myélomateux mise en évidence par l'immunoélectrophorèse.

On peut citer les 3 observations de ZIMMERMAN et LAUDAHN (68 bis) les cinq observations de SCHMIDT et WILDHIRT (97 bis), les 26 observations de OLMER (84), de CATTAN (13 bis) où seul un "pic" électrophorétique pseudo-myélomateux était observé chez des cirrhotiques bien compensés.

CREYSSEL, FINE et MOREL (27) retrouvent souvent au cours des cirrhoses une anomalie protéique Gamma de type myélomateux. Parmi celles-ci, ils rapportent l'observation d'un ancien palludéen atteint de cirrhose éthylique, d'évolution rapidement mortelle, dans un tableau ictéro-ascitique. L'électrophorèse évoquait un Gamma myélome (30 % de Gamma). L'immuno-électrophorèse révélait une accentuation de la ligne des Gamma globulines. Le médullogramme : 7,5 plasmocytes. Il n'existait aucune anomalie radiologique.

L'observation de MICHON LARCAN et BURTIN (80) rapporte l'existence d'une dysglobulinémie de type myélomateux chez un cirrhotique. Un pic Béta élancé, à base étroite sur l'électrophorèse, traduit l'existence d'une paraprotéine de type immunologique Gamma G. Il n'y a pas de protéinurie de BENCE JONES. Dans le médullogramme : 4 éléments lympho-plasmocytaires. La R X du squelette demandée à titre systématique, ainsi qu'une R X digestive à la recherche d'une éventuelle néoplasie sont normales. L'évolution est rapidement mortelle. L'autopsie confirmera le diagnostic de cirrhose, sans déceler la moindre lésion osseuse ou viscérale coexistante.

HURLIMANN et MARTIN (59) rapportent deux cas de cirrhose hépatique associées à une paraprotéinémie Gamma de type myélomateux. L'un chez une femme de 77 ans avec plasmocytes nombreux et parfois atypiques à la ponction sternale, faisant discuter par l'auteur le diagnostic de myélome incipiens surajouté à l'affection principale. L'examen radiographique du squalette est

normal. L'autre, chez un homme de 77 ans, chez qui l'électrophorèse initiale révélait une augmentation de Béta et Gamma. Progressivement, alors que la cirrhose se stabilisait, est apparu à l'électrophorèse un pic de mobilité intermédiaire Béta Gamma traduisant l'existence d'une paraprotéine de type immunologique Gamma G. Le myélogramme ne révélait pas d'augmentation ni de dystrophie plasmocytaire.

HIRSCH-MARIE, VESIN et CATTAN (58) présentent deux observations où là encore l'étude des protéines sériques chez 2 cirrhotiques est très évocatrice de maladie de KAHLER.

Chez le premier, c'est sur l'absence isolée de la Bêta 2 A qu'est centré le problème. En dehors du myélome, cette absence peut être pour BURTIN une éventuelle anomalie génétique. Mais l'immunoélectrophorèse ne révèle aucune anomalie chez l'unique collatérale du malade.

Chez le deuxième, au cours d'une cirrhose confirmée, la paraprotéine de type Gamma 1 A, l'existence de nombreux plasmocytes typiques et de plasmoblastés dans la moelle osseuse font évoquer le diagnostic de myélome d'autant plus qu'une évolution rapidement mortelle a empêché l'exploration radiologique de la totalité du squelette.

En conclusion, on peut donc constater, aux divers stades de leur évolution l'existence, au cours de 6 cas de cirrhose du foie d'une paraprotéinémie considérée comme spécifique du myélome multiple (27) (58) (59) (80)

4) - Infections chroniques du parenchyme rénal

La mise en évidence de paraprotéines dans le sérum de malades atteints de pyonéphrose semble être une donnée récente (67).

En effet, OLMER (84) dans son ouvrage consacré aux dysglobulinémies, pas plus que QUINN et KASS dans leur importante étude sur la biologie

des pyonéphrites, ne font état de telles observations. Un certain nombre d'auteurs retrouvent une dysglobulinémie mineure, avec élévation en dôme des Béta et Gamma globulines, et augmentation parallèle des immunoglobulines sans paraprotéine chez des malades porteurs de lithiase rénale infectée.

Mais récemment LAROCHE et coll. (67) ont publié 2 observations de malades chez qui coexistaient une pyonéphrose et une paraprotéinémie isolée.

- La 1ère, il s'agit d'une femme de 68 ans, atteinte d'une infection urinaire chronique avec lithiase coralliforme ayant entraîné une pyonéphrose droite. Une augmentation diffuse de la transparence osseuse, une paraprotéine Bêta 2 A font évoquer le diagnostic de myélome malgré l'absence de plasmocytose médullaire. L'exérèse de la pyonéphrose entraîne une atténuation des anomalies protéiques à l'électrophorèse sur papier. L'immunoélectrophorèse révèle la persistance mais en quantité un peu moins abondante de la paraprotéine Bêta 2 A. L'examen histologique de la pièce de Néphrectomie ne montre aucune anomalie évoquant un myélome ou une maladie amyloïde.

- La 2ème concerne une femme de 80 ans, chez laquelle des douleurs osseuses, une asthénie, une accélération de la vitesse de sédimentation, des lacunes craniennes, et une paraprotéine de type Gamma avec protéinurie de type BENCE JONES font suspecter le myélome malgré une plasmocytose médullaire discrète (4 %). L'exérèse de la pyonéphrose entraîne, outre une amélioration clinique, une baisse notable de la paraprotéine de type Gamma qui persiste. Mais trois mois plus tard, survient un infarctus mortel. Une autopsie minutieuse n'a retrouvé aucune lésion évocatrice d'amylose ou de myélome dans les viscères, aucun foyer plasmocytaire au niveau des zones osseuses radiologiquement anormales.

L'hypothèse de maladie de KAHLER semble donc pouvoir être rejetée chez cette 2ème malade et paraît peu probable chez la première, malgré un recul de seulement 2 ans. L'hypothèse d'une anomalie génétique semble également

pouvoir être écartée.

Ces 2 observations sont particulièrement intéressantes et amènent à évoquer un lien de causalité entre l'infection rénale et la dysprotéinémie devant la nette diminution du taux de la paraprotéine après néphrectomie.

B.- DYSGLOBULINEMIES AU COURS DES HEMOPATHIES

On sait que les altérations électrophorétiques sont presque constantes au cours des hémopathies malignes, mais leurs caractéristiques sont d'être mineures et variables tout au long de l'évolution (84).

Toutefois, certaines observations font mention de dysprotéinémie plus accentuée et dans certains cas - rares il est vrai - d'une paraprotéine de type myélomateux.

1) - Leucoses aiguës

Les quelques observations de la littérature révélant une dysglobulinémie majeure s'accompagnent toujours d'une plasmocytose sanguine. Il en est ainsi dans la statistique de CROIZAT et coll. (27 bis), où une telle anomalie n'est retrouvée qu'une fois sur une série de 32 malades. Dans la statistique de SELIGMANN et coll. (100 bis), des anomalies immunoélectrophorétiques de type myélomateux ne sont retrouvées que chez deux malades.

2) - Leucoses chroniques :

a - Leucoses myéloïdes :

Mises à part les rares observations de RETTEMBACHER-DAUBNER et de BENHAMOU, les cas de dysglobulinémies importantes semblent rares, et il n'en est pas rapporté de nouveaux dans la littérature récente.

b - Leucoses lymphoïdes :

Les modifications électrophorétiques dans le sens d'une hypergammaglobulinémie semblent être peu fréquentes. Un tracé normal ou une hypogammaglobulinémie sont

plus habituellement rencontrés dans la plupart des travaux (84) (27 bis). Cependant, l'existence d'une paraprotéine de type myélomateux chez de tels malades a été mise en évidence dans certaines observations : 1 Gamma 1 A sur 17 malades de GERNEZ-RIEUX et coll.; SPENGLER cite 4 cas d'association leucose lymphoïde et paraprotéine de type myélomateux (3 Gamma 2 et 1 Gamma 1 A) (21), SELIGMANN et HAMMARD (100 ter) n'en mentionnent qu'un seul cas. Enfin, MARCHAL ADIDA et FINE (76), sur une étude portant sur 47 malades atteints de leucose lymphoïde chronique, ne trouvent que chez un seul d'entre eux une dysglobulinémie aussi importante que dans le myélome, et que l'immunoélectrophorèse permettra de rattacher au type immunochimique Gamma G.

Il semble donc bien - d'après ces auteurs - que si une anomalie de type Béta 2 M s'observe chez environ 2 % des malades atteints de leucose, les anomalies de type Gamma analogues à celles rencontrées dans le myélome demeurant exceptionnelles.

3) - Maladie de Hodgkin

On ne retrouve pas dans la littérature d'observations faisant état de dysprotéinémie majeure. Les anomalies électrophorétiques les plus importantes portant en général sur l'albumine et les Gamma globulines.

4) - Sarcomes

Les modifications électrophorétiques dans les sarcomes - lymphosarcomes ou réticulosarcomes - sont de façon générale assez voisines de celles observées au cours de la maladie d'HODGKIN.

Un certain nombre d'observations met en évidence une dysglobulinémie majeure se traduisant par une forte augmentation des Gammaglobulines chez certains malades. OSSERMAN (88 bis) cite cinq diagrammes électrophorétiques (pic globulinique homogène, P.A.S. positif) évocateur de myélome chez cinq malades sur 35 atteints de lymphosarcome et de leucosarcomatose. CREYSSEL, FINE et MOREL (27) trouvent chez un malade atteint de Réticulose maligne à forme modulaire cu-

tanée un pic Gamma homogène 30 % de type myélomateux avec déformation et dédoublement de la ligne des Gamma à l'immunoélectrophorèse.

Au total, on peut conclure avec COSTE et coll. (21) que les cas d'association d'une hémopathie maligne avec une paraprotéine de type myélomateux paraissent être fort rares : c'est au cours des leucoses lymphoides chroniques qu'une telle paraprotéinémie est le plus souvent signalée : sept observations de la littérature (6 Gamma G et 1 Gamma A) (21) (76) (100 ter) Viennent ensuite deux cas de leucose aiguë (100 bis) et un cas de paraprotéinémie Gamma G au cours d'un sarcome (27).

C.- DYSPROTEINEMIES ET CANCERS EPITHELIAUX

La dysglobulinémie semble être un fait courant au cours des cancers épithéliaux. Elle traduit un état inflammatoire se manifestant par une élévation du taux des alpha 2 et des Gamma globulines, sous forme d'une onde large sur le profil électrophorétique. L'immunoélectrophorèse révèle alors en général un accroissement parallèle des Gamma 1 A. et Gamma 2 (84).

Mais il existe un certain nombre d'observations - plus intéressantes en ce qui nous concerne - faisant état d'une dysglobulinémie majeure intéressant une fraction globulinique et se traduisant sur le profil électrophorétique par un pic aigu, à base étroite, de type myélomateux.

C'est un fait bien établi que certains cancers métastasiques peuvent simuler un plasmocytome cytologiquement, soit que les cellules métastasiques prennent dans la moelle plus ou moins l'apparence de plasmocytes, soit qu'il se crée une réaction plasmocytaire vraie (71). Lorsqu'il s'y associe un syndrome biologique de type Kahlérien, le problème diagnostic s'en trouve particulièrement compliqué.

L'observation de COSTE et coll. (24) en est une illustration : présence d'une plasmocytose médullaire intense (80 % de plasmocytes à la ponction

sternale) avec hyperprotidémie et hyperglobulinémie à 38 gr. par litre chez une malade atteinte d'une carcinose osseuse secondaire généralisée, d'origine mammaire.

Une observation de MARCHAL et coll. (74 bis) faisait état quelque temps après d'un cas semblable chez un malade atteint de cancer prostatique, présentant une plasmocytose réactionnelle intense avec syndrome biologique pseudo-Kahlérien.

OSSERMAN (87) apprécie de 15 à 20 % la fréquence de la plasmocytose au cours des états cancéreux. HARDISTY (1) et AHERNE (56) concluent dans le même sens.

OSSERMAN (86) (13), dans une étude portant sur 24 "porteurs sains" de pics électrophorétiques de type myélomateux (mobilité Beta ou Gamma) suivis de quelques mois à 3 ans, va voir apparaître chez 8 d'entre eux, soit 33 % un cancer de type variable. WALDENSTROM (86) fait état d'observation analogues. OWEN, PITNEY et O'DEA (89) citent également l'existence d'un tracé électrophorétique de type myélomateux chez un malade atteint de cancer thyroïdien.

WAITZEL (113) pour sa part trouve un pourcentage particulièrement élevé d'association de myélome avec un cancer. Dans sa statistique portant sur 57 malades atteints de myélome, autopsiés au Mallory Institute of Pathology de Boston, il signale 11 malades - soit 19,3 % - atteints de cancer coexistant. Il compare ce pourcentage indiscutablement élevé à celui de l'association lymphome leucémies et cancer qui est de 8 % sur une statistique de 365 autopsies de malades atteints de leucose ou de lymphome.

Si les <u>variations quantitatives</u> des protéines sériques paraissent être relativement peu rares au cours des cancéropathies, les <u>modifications qualitatives</u>, c'est-à-dire l'existence de paraprotéinémie, ne sont signalées que dans un nombre restreint d'observations (21).

CREYSSEL, FINE et MOREL (27) apportent deux observations de dysprotéinémie pseudomyélomateuses secondaires à des néoplasies viscérales :
- dans l'une, il s'agit d'un malade atteint de cancer du rein, présentant un pic Gamma d'importance moyenne à l'électrophorèse (23 %) avec dédoublement de la ligne Gamma à l'immunoélectrophorèse, le myélogramme montrant 24 % d'élément lymphoïdes.

- dans la seconde, un malade atteint d'hépatome - vérifié histologiquement - présente un pic Gamma homogène de 64 % à l'électrophorèse avec dédoublement de la ligne Gamma à l'immunoélectrophorèse. Le médullogramme révèle une importante infiltration plasmocytaire (18 %). Il n'existe aucune lésion osseuse.

LIBRE (68), dans une publication récente, présente une observation analogue à la précédente. Un malade atteint de cancer primitif du foie auquel est associé une érythrocythémie, une plasmocytose médullaire importante (34,2 plasmocytes à la ponction sternale) et une dysprotéinémie majeure. A l'électrophorèse, un pic de Gamma de 67 % avec paraprotéine de type immunologique Gamma G.

Avec l'observation de VIALLET, il semble donc exister trois cas dans la littérature, d'associations d'hépatome et de paraprotéinémie pseudo-Kahlérienne.

PAOLINO et GAVOSTO (90) citent un cas d'adénocarcinome abdominal associé à une dysprotéinémie pseudo-myélomateuse.

SELIGMANN (100) rapporte le cas d'un malade atteint de naevocarcinome avec multiples nodules sous-cutanés dont les myélogrammes montraient une augmentation modérée des plasmocytes, sans anomalie cellulaire, et dans le sérum duquel il existait une paraprotéine de type Gamma.

COSTE, DELBARRE, et CAYLA (21) ont réuni récemment, sous le nom de paraprotéinoses de type Kahlérien paranéoplasiques, un certain nombre d'observations de malades hospitalisés à la clinique Rhumatologique.

. L'une concerne une femme de 80 ans, atteinte d'un carcinose osseuse secondaire, d'origine rénale, avec forte hyperglobulinémie (129 g. p. 1000) et pic Gamma (65 %) à l'électrophorèse. La ponction exploratrice d'une formation opaque paracardiaque ramènera un liquide sanglant contenant 70 % de plasmocytes. Le myélogramme était sensiblement normal.

. Une autre observation rapporte l'existence d'un pic de Gamma-globulines à l'électrophorèse, avec paraprotéine constante dans la zone des Gamma à l'immunoélectrophorèse et de myélogrammes normaux, chez une femme de 73 ans atteinte de cancer du rein.

. Une troisième enfin concerne un homme de 52 ans, chez qui le diagramme immunoélectrophorétique, analogue à celui d'un Gamma 2 myélome, fit un certain temps errer le diagnostic. L'examen histologique post-mortem permit de conclure à un adénocarcinome d'origine très probablement digestive.

HALLEN (53) trouve dans son travail portant sur l'étude systématique des protéines sériques de 294 sujets de 70 ans et plus, en bonne santé apparente, 9 malades présentant une paraprotéinémie. Chez l'un de ceux-ci dont la paraprotéine est de type immunologique Gamma 1 A - se développera ultérieurement un cancer prostatique avec métastases.

LHOMAN et GLASER (69) constatent dans une statistique récente portant sur 200 cancéreux, un pourcentage important - 32 cas - d'anomalies des protéines sériques mises en évidence par l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse.

AU TOTAL, les observations rapportant des cas probants d'association de néoplasmes et de paraprotéinémie de type myélomateuse semblent encore être assez rares. Mais il paraît intéressant de noter que c'est encore au cours de ces affections qu'on les observe avec la plus grande fréquence : 10 observations de la littérature (21) - (27) (53) (68) (90) (100). Le siège du cancer ne semble pas être négligeable, puisque l'on retrouve 3 localisations rénales et 3 localisations hépatiques, puis deux digestives, une prostatique et enfin

une naevocarcinome.

Il est encore prématuré de savoir s'il s'agit de la coexistence, de la coïncidence de deux maladies ou plutôt de l'induction de l'une par l'autre.

PRINCIPALES PARAPROTEINEMIES EN DEHORS DU MYELOME (immunoelectrophorèse)

CANCERS	HEMOPATHIES	CIRRHOSES	PYONEPHROSES
(27) - 1 cancer du Rein	Lencoses Aiques	(27) 1 obs	(67) 2 obs
- 1 cancer du Foie	2 cas (100 bis)	(80) 1 obs	
(68) - 1 cancer du Foie	Lencose lymphoïde chronique	(59) 2 obs	
1 cancer du Foie	4 cas (21)	(58) 2 obs	
(90) - 1 adénocancer Abdominal	1 (100 ter)		
(100) -1 naevocarcinome	1 (76)		
	1		
(21) - 2 cancer du rein			
- 1 digestif	Sarcomes		
	1 cas (27)		
(53)- 1 prostatique			
10 observations	10 observations	6 observations	2 observations

V - DYSGLOBULINEMIES ESSENTIELLES ou SYNDROME DYSGAMMAGLOBULINEMIQUE.

Il est troublant de constater la présence de paraprotéines apparemment analogues à celles de la maladie de KAHLER dans le sérum des malades chez qui, ni le contexte clinique, ni le contexte hématologique ne permettent de porter un tel diagnostic. Cependant, il faut noter qu'il s'agit, dans bon nombre de cas, d'affections, telles les hémopathies malignes, les cancers épithéliaux, les cirrhoses entre autres, ayant en commun de modifier habituellement à des degrés divers l'équilibre protéique. Beaucoup plus insolite encore est la découverte d'une telle paraprotéinémie au cours d'affections ne comportant pas ordinairement de modifications globuliniques, qu'il s'agisse d'affections dermatologiques, de cardiopathies chroniques ou encore de maladie de Paget (100).

En dehors de ces groupes d'observations pour lesquelles on peut se demander s'il existe un lien de causalité entre l'anomalie globulinique et l'affection qui a motivé les examens biologiques, il reste à considérer un autre groupe d'observations dont le nombre semble s'accroître à mesure que se généralise l'analyse immunologique des protéines sériques : il s'agit des "dysprotéinémies essentielles".

En effet, quelques observations de la littérature font état de la découverte d'une paraprotéine isolée, décelée à l'occasion d'examens systématiques

tiques de sujets dont l'unique anomalie était soit une altération inexpliquée de l'état général, soit une accélération isolée de la vitesse de sédimentation, mais aussi chez des sujets parfaitement sains en apparence.

Ce groupe d'observations que OLMER (84) regroupe sous le titre d'"hyperdysglobulinémies essentielles" et que HAMMACK et coll. (55) désignent sous le nom de "dysgammaglobulinémic syndrome", ont en commun une dysprotéinémie isolée qui a, dans bon nombre de cas, été observée pendant une longue période sans que survienne jamais quelque processus morbide capable de la justifier.

On peut se demander cependant, avec certains auteurs (3) (6) (33) (82) (86) s'il ne s'agit pas là de l'unique symptôme latent d'un myélome "incipiens" dont le tableau serait destiné à se compléter ultérieurement. Mais seulement quelques rares observations, que l'on détaillera au chapître suivant, témoignent dans ce sens.

Depuis une vingtaine d'années, WALDENSTROM (111) (111 bis) rapporte quelques observations de sujets chez qui l'association d'une vitesse de sédimentation accélérée à une hypergammaglobulinémie fait évoquer le myélome. Cependant, ce syndrome biologique reste isolé et inexpliqué.

Plus récemment, le même auteur, dans une étude statistique (110) portant sur la population de la ville de Malmö de 1950 à 1959, constate que c'est entre 60 et 70 ans que l'on rencontre, avec la plus grande fréquence, une paraprotéinémie isolée.

HALLEN (53) pour sa part, dans une récente étude systématique des protéines sériques, chez 294 sujets âgés de 70 ans et plus, en bonne santé apparente, découvre chez 7 d'entre eux une paraprotéinémie isolée (M component) dont le type immunologique est Gamma G pour 5 d'entre eux et Gamma A pour les deux autres. Chez l'un de ceux-ci sera découvert ultérieurement un cancer de la prostate. Chez les 6 autres, l'examen radiologique systématique du squelette,

ainsi que le myélogramme, ne révèlent aucune anomalie.

OWEN et RIDER (89 bis), puis SMITH (104) en 1957, HAMMACK (55) en 1959, publient tour à tour un certain nombre d'observations assez superposables. Leurs malades ont en commun un diagramme électrophorétique avec un pic Gamma anormal, élancé à base étroite de type myélomateux, et une tendance marquée aux infections pleuro-pulmonaires à répétition. Chez aucun des 4 malades de OWEN et RIDER (89), des 13 malades de SMITH (104) et des 3 malades de HAMMACK (55), ces derniers surveillés pendant une période de 3 ans et demi, ne surviendra de signes radiologiques ou de plasmocytose médullaire confirmant le diagnostic, suspecté, de myélome.

OSSERMAN - (86) présente un travail dans lequel il suit pendant une période allant de quelques mois à 3 ans, un groupe de 24 malades chez qui l'électrophorèse a révélé soit lors d'un examen systématique, soit parce que la vitesse de sédimentation était accélérée, une dysprotéinémie de type myélomateux. Cette dysprotéinémie était isolée sans plasmocytose médullaire notable habituellement. L'examen clinique et radiologique était normal. Parmi ceux-ci 4 décédèrent de cause que l'on ne pourra imputer à un éventuel plasmocytome; 18 seront suivis régulièrement sans que soit constaté le moindre signe clinique, radiologique ou hématologique de myélome. On peut constater que le taux de la protéine anormale ne s'est modifié que dans le sens d'une augmentation.

CREYSSEL, FINE et MOREL (27) mettent en évidence une paraprotéine de type Gamma A associée à une discrète plasmocytose médullaire (7 %) chez un homme ayant présenté un syndrome hémorragique au cours d'une intervention pour cataracte. Une paraprotéine d'un autre type, Gamma G est découverte, associée à une discrète plasmocytose médullaire (5 %), chez un malade atteint de purpura rhumatoïde. Chez ces deux malades, la paraprotéinémie est rigoureusement isolée, sans aucun substrat anatomique de myélome.

HAMILTON et BYWATERS (54) en 1961, rapportent l'observation d'une

DYSPROTEINEMIES ENAPPARENCE ESSENTIELLES				
AUTEURS	ANNEE	Nbre d'OBSERV.	ANOMALIE BIOLOGIQUE	TEMPS D'OBSERVATION.
WALDENSTROM	1960	9	"M COMPONENT"	1 à 9 ans
HALLEN	1963	6	RARAPROTEINEMIE	
OWEN et RIDER SMITH HAMMACK	1957 1957 1959	4 13 3	PIC GAMMA DE TYPE myélomateux à l'électrophorèse	3 ans et demi
OSSERMAN	1958	24	Pic gamma d'aspect myélomateux	Quelques mois à trois ans
CREYSSEL et COLL.	1959	2	PARAPROTEINEMIE	
HAMILTON & BYWATERS	1961	1	ELECTROPHORESE	3 ans
HURLIMANN ET SCHEIDEGGER	1962	1	ELECTROPHORESE	3 ans
WALDENSTROM	1960	2	Pic gamma + plasmocytose midullaire	2 ans
ZIEGLER	1963	2	Paraprotéinémie + plasmocytose médullaire	
NOMBRE D'OBSERVATIONS : 68				

religieuse dont la dysprotéinémie de type myélomateux (électrophorèse) s'accompagne de lésions radiologiques dégénératives du rachis et des mains ainsi que d'un certain degré d'ostéoporose. On retrouve une infection pulmonaire transitoire dans les antécédents de la malade. Celle-ci est revue trois ans après ces premières constatations : le syndrome biologique n'est pas modifié. Mais on ne peut trouver d'anomalies radiologiques en faveur d'un myélome.

HURLIMANN et SCHEIDEGGER (60) rapportent le cas d'un malade de 77 ans chez qui la plasmocytose médullaire et le tracé électrophorétique, à l'exclusion de tout signe clinique ou radiologique, font envisager le diagnostic de maladie de KAHLER. Trois ans plus tard, l'état du malade demeure strictement identique.

Ces quelques observations de dysprotéinémies isolées sont d'interprétation malaisée. Elles sont encore relativement rares actuellement, mais il n'est pas impossible de voir leur nombre augmenter avec l'utilisation plus fréquente de l'analyse immunoélectrophorétique. Une constatation est frappante, c'est le pourcentage non négligeable de paraprotéinémies essentielles dans les populations de sujets âgés (53) (110). Et l'on en rapprochera la plus grande fréquence des cancers, le second "pic" de fréquence des leucoses aigus, et les désordres immunologiques (latex) plus habituellement observés à cette même époque de la vie.

On peut peut-être retenir également, par analogie avec certains cas de macroglobulinémies familiales (101 bis), l'hypothèse d'une éventuelle anomalie génétique.

Enfin, il n'est pas exclu qu'il puisse s'agir parfois - ce que confirme un petit nombre d'observations - de maladies de KAHLER authentiques dont les signes biologiques précèdent d'un délai variable, parfois très long, l'apparition des signes cliniques, radiologiques, et même hématologiques de la maladie.

En effet, la phase clinique du myélome représente en fait un stade avancé de la maladie. Celle-ci peut déjà évoluer depuis plusieurs mois ou années dans une latence complète. Le diagnostic peut cependant être porté dès cette période de latence, "pré-clinique", par les examens biologiques et plus particulièrement l'étude des protéines sériques.

C'est le problème de ces dysprotéinémies "prémyélomateuses" que nous allons maintenant aborder.

VI. - DYSPROTEINEMIES "PRE-MYELOMATEUSES"

L'idée qu'une phase purement biologique, latente, se traduisant par des désordres protidiques isolés, puisse précéder un temps plus ou moins long l'apparition de signes cliniques et radiologiques de myélome multiple confirmé, n'est pas nouvelle.

Un certain nombre d'observations de la littérature ont montré que les anomalies protéiques sériques ou même urinaires, associées ou non à une plasmocytose médullaire, peuvent précéder, d'une durée variable, le moment où il sera possible de poser le diagnostic formel de maladie de KAHLER.

Les auteurs scandinaves - WALDENSTROM et son école, en particulier - ont suivi un certain nombre de malades atteints de maladie de KAHLER, dont la phase clinique avait été précédée d'une longue période de latence, purement biologique, se traduisant par des désordres protéiques plus ou moins évocateurs. Une récente étude de NORGAARD (82) apporte de nouvelles observations mettant en évidence la longue évolution préclinique du myélome multiple.

Les auteurs suisses, avec WUHRMANN, présentent sous le titre de "paraprotéinémies rudimentaires" des observations assez superposables de myélome multiple "incipiens" (77) : il semble s'agir cependant de stades évolu-

tifs plus avancés, ne se distinguant de la forme complète de la maladie de KAHLER que par une concentration plus faible en paraprotéines et un tableau clinique plus fruste, peu évocateur.

Une revue de la littérature, antérieure à ces importantes publications, ne permet que de relever des faits assez disparates du même ordre.

PRENTISS, en 1937, présente l'observation d'un malade dont le diagnostic de maladie de KAHLER fut précédé d'une période de latence de 7 ans pendant laquelle le malade - en bonne santé apparente - avait pour toute anomalie une protéinurie de BENCE JONES isolée.

GROSS et BROCKMANN, en 1940, observent un malade chez qui l'apparition d'un myélome multiple confirmé est précédé de quelques mois par une anémie et une hyperprotidémie.

OLHAGEN et LILJESTRAND, en 1955, présentent l'observation d'un malade chez qui un tracé électrophorétique révéla un pic de Gamma globulines de type myélomateux, isolé, pendant une période de deux ans avant que ne survienne un myélome multiple typique, confirmé plus tard par l'autopsie.

OSSERMAN (86) rapporte en 1958, l'observation d'une malade de 54 ans en bonne santé apparente, chez qui la découverte d'une accélération de la vitesse de sédimentation amène à mettre en évidence un pic étroit de mobilité gamma rapide à l'électrophorèse et une plasmocytose médullaire à 35 %. L'examen clinique et l'examen radiologique systématique du squelette sont normaux. Un nouveau bilan radiologique fait un an plus tard, vient confirmer le diagnostic fortement suspecté de myélome multiple. WALLERSTEIN (112) insistait déjà en 1951 sur l'intérêt du médullogramme dans des cas voisins.

BLOOM et coll. (6) signale en 1958 chez un de ses malades l'existence d'un pouvoir anticomplémentaire élevé du sérum comme première et unique ma-

nifestation biologique, sans aucune manifestation clinique, radiologique ou hématologique, persistant pendant 17 ans avant que ne soit posé le diagnostic du myélome multiple.

MARTIN et BAKER (3) rapportent en 1959 l'histoire d'une malade de 43 ans, chez qui 4 ans s'écoulèrent entre la mise en évidence d'une importante hypergammaglobulinémie et d'une plasmocytose médullaire à 13 % totalement latentes, et le diagnostic de maladie de KAHLER.

WALDENSTROM et coll. (110) en 1960, suivent depuis 2 ans un malade en bonne santé apparente dont la vitesse de sédimentation accélérée a fait mettre en évidence un pic Gamma à base étroite de type myélomateux et une plasmocytose croissante dans les myélogrammes.

ZIEGLER, dans sa thèse (116), rapporte sous le titre "myélomes sans signes cliniques, découverts par les examens biologique" deux observations personnelles de myélomes latents. Chez ces deux malades, une accélération de la vitesse de sédimentation, découverte à l'occasion de manifestations rhumatismales dégénératives, amène à mettre en évidence une paraprotéine (Beta 2 A et gamma) ainsi qu'une plasmocytose médullaire (13,5 et 41 %). Il n'existe aucun signe clinique ou radiologique de myélome.

KANZOW et coll. publient en 1961 quelques observations (64)de malades présentant des altérations des protéines sériques caractéristiques de myélome multiple, mais sans le moindre symptôme d'une telle maladie. Après un délai variable, le diagnostic de maladie de KAHLER sera porté chez certains d'entre eux.

DRIVHOLM rappelle en 1964, à propos d'une étude portant sur 105 malades atteints de myélome multiple (33) ayant tous une paraprotéinémie, la possibilité d'une longue évolution biologique, pré-clinique. Parmi ceux-ci, - chez 7 malades - une phase purement biologique, se traduisant en l'occurence

par une réaction anticomplémentaire de WASSERMAN positive précédait d'une durée variable allant jusqu'à 8 ans le diagnostic de myélome confirmé.

- chez un certain nombre d'autres, cette période pré-clinique se traduisait par une accélération isolée, inexpliquée, de la vitesse de sédimentation. Chez un malade, une vitesse de sédimentation supérieure à 60 mm, première heure précéda même de 17 ans l'éclosion des premiers signes évocateurs d'un myélome qui ne fut diagnostiqué que 4 ans plus tard.

NORGAARD, dans un récent travail intitulé "recherches sur l'évolution préclinique du myélome multiple" (82) apporte cinq nouvelles observations particulièrement intéressantes en raison du recul du temps important, dépassant dix années pour la plupart. Parmi un groupe de 22 malades, examinés en 1951 et 1953, dont le sérum avait une activité anti-complémentaire et un pic gamma de type myélomateux à l'électrophorèse (constituant M), trois ont un myélome reconnu. Parmi les 19 autres malades de ce groupe, vont apparaître, chez 5 d'entre eux, (environ 25 %), dans des délais allant de 6 à 17 ans, des manifestations qui permettront de poser le diagnostic de myélome multiple : signes radiologiques typiques pour trois d'entre eux, sinon plasmocytose médullaire de plus de 15 %, accélération importante de la vitesse de sédimentation supérieure à 100 mm première heure, enfin et surtout paraprotéinémie myélomateuse gamma G chez deux d'entre eux. Le schéma évolutif de chacune de ces cinq observations est assez constant : le premier symptome est la découverte d'un sérum fortement anticomplémentaire avec un pic important de gamma-globulines de "type myélomateux". Dans un second temps, après un délai variable apparaissent anémie et plasmocytose médullaire.

Enfin, après respectivement 6, 13 et 17 ans, s'extériorisent les signes qui permettront de rattacher ces anomalies biologiques isolées au myélome multiple.

Au total, si la revue de la littérature ne permet que de relever des faits assez disparates en raison de l'absence d'une étude systématique, con-

DYSPROTEINEMIES PREMYELOMATEUSES				
AUTEURS	ANNEE	Nbe d'Observ.	ANOMALIE BIOLOGIQUE	REMPS D'OBSERVATION
PRENTISS	1937	1	P B J Isolée	Sept ans
GROSS ET BROCKMANN	1940	1	Hyperprotidémie isolée	Quelques mois
OLHAGEN et LILJESTRAND	1955	1	Pic Gamma à l'électrophorèse	deux ans
OSSERMAN	1958	1	Pic Gamma + plasmocytose médullaire	1 an
BLOOM	1958	1	Pouvoir anticomplémentaire élevé	17 ans
MARTIN ET BAKER	1959	1	Pic gamma + plasmocytose Médullaire	
KANZOW	1961			
DRIVSHOLM	1964	7 1	Réaction anticomplémentaire de Wasserman positive V.S. = 60 MM 10 Heure	1 à 8 ans 17 ans
NORGAARD	1964	5	Pouvoir anticomplémentaire élevé pt pic gamma pseudomyélomateux	6 à 17 ans
WUHRMANN	19.. 1963	2 6	Electrophorèse Paraprotéinémie rudimentaire	
ENGELHARDT	1964	1	Paraprotéinémie rudimentaire	3 mois
TOTAL des OBSERVATIONS		28		

plète et égale pour chaque observation, des protéines sériques et urinaires, il n'en reste pas moins que certaines d'entre elles (3) (6) (33) (82) (86) viennent témoigner en faveur d'une longue évolution biologique dont la seule dysprotéinémie peut être la traduction totalement latente, avant que ne s'extériorisent les signes cliniques, radiologiques et hématologiques de la maladie de KAHLER.

Les auteurs suisses, d'un autre côté, avec WHURMANN, avaient déjà publié il y a quelques années deux observations dans lesquelles une dysglobulinémie en apparence "essentielle" s'avéra rétrospectivement être "prémyélomateuse". Dans une publication plus récente, MARKI et WUHRMANN regroupent sous le titre "paraprotéinémie rudimentaire" (77) des observations assez semblables. Ils présentent six observations de malades; âgés de 46 à 80 ans, chez lesquels un pic de mobilité électrophorétique Beta ou Gamma fait soupçonner l'existence d'une paraprotéine dont l'existence sera confirmée par l'analyse immunoélectrophorétique. Ce qui caractérise cette paraprotéine, c'est sa faible concentration sérique, inférieure à 2 g pour 100, millilitres de plasma. Le tableau clinique, mise à part une ostéoporose possible, est assez atypique de même que l'absence de toute modification hématologique significative, et le diagnostic de maladie de KAHLER s'il est suspecté, ne peut être porté à ce stade. Mais dans la plupart de ces observations, il semble que ce syndrome de "paraprotéinémie rudimentaire" soit la traduction d'un myélome "incipiens" destiné à compléter ultérieurement sa symptomatologie clinique.

ENGELHARDT enfin, rapporte récemment l'observation d'un malade de 62 ans (34) chez qui se développa rapidement un myélome typique à partir d'un tel tableau de "paraprotéinémie rudimentaire ". Initialement, une discrète porose rachidienne associée à une paraprotéinémie retiennent l'attention. La mise en évidence, 3 mois plus tard, d'une paraprotéine sérique Gamma G, d'une protéinurie de BENCE JONES et d'une plasmocytose médullaire permettent alors de poser le diagnostic de maladie de KAHLER qui sera confirmé par l'autopsie. Mais il est important de signaler qu'il existait chez ce malade une hépatite confirmée histologiquement; et l'on a déjà vu la coexistence possible d'une affection hépa-

tique et d'une paraprotéinémie. (27) (58) (59) (80)

L'exposé de ces quelques observations - en particulier celles de NORGAARD (82) et de WUHRMANN (77) - permet, en dépit de leur nombre encore actuellement restreint, de penser que le stade auquel se fait le diagnostic de maladie de KAHLER peut être précédé durant de nombreuses années par des désordres protéiques divers. Parmi ceux-ci, l'élément le plus constant semble être un pic important de gamma-globulines à l'électrophorèse, traduisant la présence d'une paraprotéine que l'analyse immunologique du sérum a permis (depuis peu) d'identifier.

Mais il faut bien se rendre à l'évidence que la découverte de telles paraprotéinémies n'est pas comme on a pu le voir le fait exclusif de la maladie de KAHLER. Quelques auteurs ont pu également voir une telle paraprotéinémie isolée, latente, précéder d'un délai variable la reconnaissance d'un cancer épithélial. (53), (86).

VII. - EXPOSE DES OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 -

Monsieur DUC..., 65 ans, journaliste, est hospitalisé à la Clinique Rhumatologique en Mars 1965. Il est adressé par le Dr Fabre qui le suit déjà depuis décembre 1962 pour une déminéralisation vertébrale diffuse découverte fortuitement à l'occasion d'un épisode de cervico-brachialgies post-traumatiques.

Une première série de clichés révèle alors, outre une discrète cervicarthrose, une augmentation sensible de la transparence osseuse des vertébres cervicales. Celle-ci sera le point de départ d'une enquête radiologique et biologique plus poussée.

Le premier bilan est fait en Janvier 1963 :

L'examen radiologique retrouve une important cyphose dorsale associée à une hyperlordose lombaire. La déminéralisationest globale, intéressant rachis dorsal, lombaire et bassin, avec aspect biconcave de L1 et L4.

Les examens biologiques montrent que la V.S. est subnormale : 11 mm première heure. L'hémogramme : pas d'anémie (4.650.000 GR) et leucocytose (11.200 GB avec 48 % de polyneutro et 48 % de lymphocytes.

Le protidogramme révèle une hyperprotidémie : 87 gr. p. 1000. L'électrophorèse montrant un important pic de gamma globulines (31 %) alors que l'albumine est diminuée (43,5 %). On ne retrouve pas de protéinurie. La ponction sternale est normale. Le bilan phosphocalcique normal : calciurie, 100 mg phosphorémie : 28 mg. - calciurie de 24 heures : 200 mg. en moyenne - Les phosphatases alcalines, 1,3 unités BodanskY - acides : 4 mg. -

Le malade est alors traité par une association de calcium per os et de durabolin intramusculaire et l'épisode de cervico-brachialgies initial cède en quelques semaines, alors que l'état général demeure excellent.

Le malade est dès lors soumis à une surveillance régulière.

- En décembre 1963, nouveau bilan :

L'état général demeure excellent. Le malade ne se plaint d'aucune douleur rachidienne en particulier. On est simplement frappé par l'importante cyphose dorsale.

L'examen radiologique retrouve la déminéralisation rachidienne, d'allure banale, non exagérée par rapport aux clichés antérieurs.

La V.S. est normale : 7 mm première heure. L'hyperprotidémie s'est accrue : 92 gr. p. 1000. L'électrophorèse retrouve le pic de gamma globulines 30 % et 48 % d'albumine.

Il n'y a pas de protéinurie de BENCE JONES. Une 1ère analyse immunoélectrophorétique est faite, montrant la présence d'une protéine sérique anormale d'antigénicité gamma G.

L'électrophorèse en gel d'amidon décèle une protéine anormale de mobilité gamma lente.

Le bilan phosphocalcique reste normal.

- En Décembre 1964 :

Le bilan clinique est inchangé. Le malade ne se plaint d'aucune douleur osseuse. L'état général est satisfaisant. On note seulement une accentuation de la cyphose dorsale qui se traduit par une importante diminution de la taille ; M. DUC... ne mesure plus que 149 cm et a perdu ainsi 8 cm depuis l'époque de son service militaire. Le reste de l'examen clinique est strictement normal.

Le bilan radiologique retrouve l'aspect de porose diffuse de l'ensemble du rachis avec cependant un tassement plus marqué des dernières vertèbres dorsales, de L1 et de L4.

Le bilan biologique montre : une V.S. sensiblement normale : 12 mm première heure, un hémogramme normal. Une hyperprotidémie : 89 gr. et un pic gamma pointu, à base étroite (29 %) à l'électrophorèse, le bilan phosphocalcique est normal. Le bilan rénal est normal. Il n'y a pas de protéinurie.

- En Mars 1965, le malade est hospitalisé dans le service pour tenter de prouver le plasmocytome que l'on suppose responsable de cette protéinémie. L'examen clinique reste négatif. L'état général est bon, le poids stable, il existe une discrète hypertension artérielle à 18/10. Le coeur est normal de même que l'appareil pleuro-pulmonaire. Le Fond d'oeil est normal. Il n'y a pas d'adénopathies, ni de modifications hépatiques ou spléniques. Seule est frappante l'importante cyphose dorsale.

Le laboratoire n'apporte pas d'éléments nouveaux; la V.S. est discrètement accélérée entre 12 et 24 mm, 1ère heure, alors que l'hémogramme est normal. Le myélogramme ne met en évidence que 4 plasmocytes à la ponction sternale et 3, à la ponction de crête iliaque, sans anomalies morphologiques. L'hyperprotidémie est discrète 74,8 gr. par litre; mais le pic élancé, à base étroite de Gamma globulines (29 %) persiste.

L'immunoélectrophorèse faite le 5.3.65, par Melle. AUSCHER : les immunoglobulines : la Gamma G est augmentée en particulier dans la région cathodique. On constate nettement la présence de deux lignes de précipitation dont la plus proche du réservoir des anticorps a une forme anormalement incurvée. La Gamma A est modérément diminuée. La Gamma M est diminuée.

En conclusion : Aspect compatible avec le diagnostic de myélome Gamma G.

L'électrophorèse en gel d'amidon : une microhétérogénéité cathodique à 4 constituants. (Dr FINE).

On retrouve enfin des traces de Protéine de BENCE JONES après concentration des urines.

En conclusion, on se trouve en présence d'une dysglobulinémie de type Gamma G analogue à celle observée au cours du myélome.

Le bilan phosphocalcique est normal : calcémie 95 mg., phosphorémie 33 mg phosphatases acides et alcalines normales. Les calciuries de 24 heures sont voisines de 230 mg. sur une moyenne de 20 jours. L'hypercalciurie provoquée donne une réponse normale.

Le bilan fonctionnel rénal est satisfaisant. L'urée : 0,25, avec une clearance moyenne de 33 ml. et un taux moyen d'épuration de 43,75 %. Le compte d'Adis est normal. Le culot urinaire normal. La recherche de protéinurie négative à cinq reprises.

Par ailleurs, la glycémie est normale, le BW négatif. Le latex est positif à 2 reprises à 1/1280 et 1/10.000 alors que la réaction de Waaler-Rose est négative.

Le bilan radiologique de la totalité du squelette retrouve un aspect d'ostéoporose diffuse prédominant sur le rachis lombaire avec discrets tassements en L1 et de L4 beaucoup plus évocateur d'une ostéoporose banale que d'une éventuelle myélomatose décalcifiante diffuse. Il n'existe plus aucune anomalie associée de la structure osseuse, pas de microgéodes notamment.

Le problème restant entier, une biopsie de l'arc postérieur de L4, vertèbre paraissant radiologiquement la plus tassée, est décidée et réalisée le 5 Mai 65 par le PR. MEARY.

L'épineuse et le massif articulaire de cette vertèbre ont un aspect macroscopique normal. L'examen anatomo-pathologique réalisé par le Dr MAZABRAUD constate que "le tissu osseux est porotique, la moelle adipeuse et hématopoiétique. Cette moelle est polymorphe relativement riche en plasmocytes (l'étalement sur lames retrouve 7,5 plasmocytes).

En conclusion, ces constatations n'autorisent pas un diagnostic certain de myélome plasmocytaire mais laissent persister l'éventualité de ce diagnostic.

Monsieur DUC..., régulièrement suivi à la consultation, a été revu récemment sans que de nouvelles manifestations cliniques, de douleurs notamment, n'aient été constatées.

En résumé, découverte en Décembre 1962, à l'occasion d'un épisode contingent, chez un homme de 63 ans en bon état général, d'une déminéralisation diffuse du rachis d'allure banale et d'une dysprotéinémie de type myélomateux. On ne retrouve pas de plasmocytose médullaire significative à 4 reprises (ponction sternale, crête illiaque et épineuse de L4). Le bilan clinique est négatif. L'état général est bien conservé, il n'y a pas de douleurs. Le reste des examens de Laboratoire ne montrent qu'une V.S. très discrètement accélérée entre 12 et 23 mm première heure, avec un hémogramme normal. La fonction rénale est bonne; le bilan phosphocalcique normal.

L'aspect porotique du rachis et la dysprotéinémie myélomateuse persistent ISOLEMENT; inchangés depuis 2 ans et 9 mois, sans que l'on ait pu poser de façon formelle le diagnostic de maladie de KAHLER.

OBSERVATION N° 2

Madame MAU..., âgée de 66 ans est hospitalisée sur les conseils du Dr. LABROUSSE, à la Clinique Rhumatologique en Février 1965, pour faire le bilan d'une altération de l'état général et d'une discrète anémie découverte à l'occasion d'un épisode de Périarthrite scapulo-humérale droite.

Lorsque la malade vient consulter le Dr. LABROUSSE, en juin 1964, elle est déjà traitée depuis plusieurs mois pour son épaule douloureuse.

- En effet, une chute sur le poignet droit en juin 62, cause une fracture de l'extrémité inférieure du radius et entraîne quelques mois plus tard un syndrome de Périarthrite Scapulo-humérale droite qui persistera, assez peu douloureux, environ 18 mois.

- En Février 64, une nouvelle chute sur le bras droit provoque une Périarthrite scapulo-humérale aiguë qui sera traitée par 3 infiltrations I.A. de soludécadron suivies d'une rééducation poussée.

La RX ne révèle qu'une discrète ascension de la tête humérale sans altération associée de la trame osseuse.

- La rééducation provoquant une accentuation des douleurs de l'épaule, la malade consulte alors le Dr. LABROUSSE, en juin 64, qui constate l'existence d'un syndrome clinique de capsulite rétractile. Mais de nouveaux clichés de l'épaule révèlent alors une fracture-tassement de la tête humérale, le trait de fracture étant à la jonction 1/3 supérieur - 2/3 inférieur de la surface articulaire. Il existe de plus un aspect porotique de tout l'humérus droit. Cette fracture-tassement est attribuée alors à la rééducation : les clichés faits en Février, 4 mois

auparavant étaient normaux. Mme MAU... est alors traitée par la Grisefuline, des infiltrations intra-articulaires de dépo-médrol et différents moyens physiothérapiques, sans grand succès.

Mais, une altération de l'atat général où prédomine l'amaigrissement, fait découvrir une anémie à 3.920.000 GR avec une accélération de la V.S. à 30 mm, 1ère heure.

La malade est hospitalisée dans le service en Février 1965, pour faire le bilan de sa maladie.

On retrouve dans ses antécédents, outre la PSH droite,

- une maladie de Parkinson, à prédominance droite, qui semble évoluer depuis 1962 et pour laquelle la malade a été hospitalisée en service de Neurologie. On a discuté à ce sujet le rapport éventuel entre cette maladie et une intoxication oxycarbonnée accidentelle survenue en 1926.

- un petit module du quadrant supéro-externe du sein droit, dur, régulier, mobile, sans adénopathie satellite.
Ce nodule existerait depuis 17 ans et n'aurait subi aucune modification. Il a été considéré comme bénin par le Dr. BOUREAU (chirurgien des Hôpitaux).

Le bilan Clinique confirme l'altération sévère de l'état général de la malade. Elle est anorexique, amaigrie. Mais la prise de différents médicaments antiparkinsoniens et neuroleptiques, en raison d'un petit état dépressif, semble avoir contribué à cet état de dénutrition. L'examen retrouve le syndrome clinique de capsulite rétractile de l'épaule droite; le nodule du sein droit ferme, régulier, mobile, sans adénopathie satellite.

L'examen neurologique confirme l'existence de la maladie de Parkinson, à prédominance droite où le tremblement est au premier plan. La tension artérielle est à 17/10; le coeur est normal. La Radiographie pulmonaire enfin révèle un aspect de fibrose, non évolutif, faisant évoquer une broncho-pneumopathie chronique bien qu'il n'y ait aucune symptomatologie fonctionnelle res-

piratoire.

L'examen radiologique de l'ensemble du squelette retrouve l'aspect de porose diffuse de l'humerus droit, ainsi qu'une déminéralisation discrète du rachis dorso-lombaire. Le bassin, le crâne, les os des membres sont d'aspect normal. Une arthrographie de l'épaule droite révèle une rupture isolée de la coiffe, sans capsulite rétractile.

On demande enfin une mammographie qui sera faite par le Dr. COQUET et révèlera sur le cliché de profil "une opacité ovalaire, bien limitée, du quadrant supérieur interne ne présentant pas à priori de caractères de malignité en particulier pas de microcalcifications".

Le bilan hématologique met en évidence une accélération de la V.S. comprise entre 30 et 48 mm première heure, mais il existe une anémie (3.920.000 GR) normochrome, avec une formule blanche normale. Un examen de la coagulation qui est normale, est fait au Centre National de Transfusion Sanguine (Dr. JOSSO) ainsi qu'un hémogramme montrant 4.460.000 GR; 4.300 GB et parmi ceux-ci 68 % de polysneutro et 26 % de lymphos, certains d'entre eux ayant un cytoplasme bleuté avec tendance plasmocytaire. Les myélogrammes (ponction sternale et crète iliaque) ne retrouvent que 3 plasmocytes normaux.

Le bilan biologique enfin montre qu'il existe une hyperprotidémie modérée : 80,5 gr. par litre et l'électrophorèse révèle alors un pic gamma (23,5 %) à base étroite de type myélomateux. On complète alors le bilan en demandant une analyse immunoélectrophorétique du sérum de la malade, (le 5.III.65) à Mlle.AUSCHER: les immunoglobulines : la Gamma G globuline est diminuée dans sa partie anodique, augmentée dans sa partie cathodique et dans cette région le trait de précipitation est anormalement incurvé vers le réservoir des anticorps. La Gamma A globuline est diminuée ainsi que la Gamma M Globuline.

Conclusion : la paraprotéine Gamma G, la diminution de la Gamma A et de la Gamma M globuline peuvent être compatibles avec le diagnostic de myélome.

Une électrophorèse en Gel d'amidon est faite au CNTS par le Dr. FINE qui met en évidence une paraprotéine mobile avec hétérogénéité cathodique à 2 constituants. La recherche de cryoglobuline et de PBJ est négative.

En conclusion, on se trouve alors devant une dysprotéinémie typique, de myélome Gamma G.

Le reste des examens biologiques est normal, la Fonction rénale est satisfaisante. Le bilan phosphocalcique est normal avec des calciuries voisines de 150 mg/24 heures en moyenne. Les réactions du Latex et de WAALER-ROSE sont négatives.

En résumé, on découvre chez une femme de 66 ans, une paraprotéinémie Gamma G au cours d'un bilan biologique complet motivé par une anémie et une altération de l'état général. Il n'existe ni plasmocytose médullaire, ni anomalies radiologiques évocatrices de maladie de KAHLER, après 6 mois d'évolution. Cependant, la fracture-tassement de la tête humérale droite, de même que l'existence de la tumeur du sein ancienne doivent être discutés.

OBSERVATION N° 3

Mme THO..., est hospitalisée en 1959 à la Clinique rhumatologique pour des lombalgies à prédominance nocturne. Elle est alors âgée de 67 ans; on retrouve dans ses antécédents une hystérectomie à l'âge de 33 ans, une furonculose avec douleurs articulaires à l'âge de 60 ans; enfin, une collibacillose urinaire (l'urographie intraveineuse étant normale) à l'âge de 63 ans. Au cours de la même année, en septembre 55, elle souffre au cours d'une angine, d'arthralgies de la nuque, des épaules, des poignets et des genoux. Celle-ci rétrocèderont assez rapidement.

Mais c'est en septembre 59 qu'apparaîtront la nuit, brutalement, de vives douleurs lombaires. Au décours d'une angine dysphagique et fébrile.

Devant la persistance de ses lombalgies à nette prédominance nocturne (2ème partie de la nuit), après une discrète amélioration apportée par les corticoïdes, un premier bilan sommaire est fait en Octobre.

Cliniquement, il existe une importante raideur lombaire. La V.S. est accélérée : 62 mm première heure. L'hémogramme est normal. La protidémie : 92 g. p. 1000. Les radiographies lombaires ne mettent en évidence qu'une déminéralisation d'aspect banal.

La malade est alors hospitalisée dans le service, en décembre 59, et suivie par le Dr. CAYLA.

Les radiographies et tomographies vertébrales révèlent un aspect de SPONDYLITE. En effet, le disque D 12 - L 1 est pincé, surtout à droite où

l'on note également une ébauche d'ostéophytose et de condensation des corps vertébraux adjacents. On essaye alors de déterminer l'origine de cette spondylite. :

L'absence d'antécédents tuberculeux patents; de caverne osseuse, de fuseau et l'ostéophytose précoce à la radiographie; une cuti-réaction non hyperergique et l'accélération importante de la V.S. : 53 mm puis 120 mm première heure, sont autant d'arguments qui plaident contre le diagnostic de mal de Pott.

D'autre part : staphyloréaction, I.D.R. à la mélétine et sérodiagnostic à l'abortine sont négatifs.

Le reste du bilan révèle alors : un culot urinaire stérile; l'urographie intraveineuse ne montre qu'une ptose rénale droite - Les épreuves fonctionnelles rénales sont satisfaisantes; le bilan phospho-calcique normal; Latex, Wealer-Rose et BW sont négatifs. La protidémie enfin est augmentée (83 g par litre); l'électrophorèse révélant un pic important de Gamma globulines (33,5 p 100); la recherche de protéinurie de BENCE JONES est négative à plusieurs reprises. Enfin, on fait une ponction sternale et une ponction de l'épineuse de D 12 qui ramènent respectivement 8,5 et 6 plasmocytes de morphologie normale.

On procède alors le 14 Janvier 60 à un abord direct du foyer vertébral D 12 - L 1, sous-couvert d'un bref traitement par l'isoniazide demandé par le chirurgien. On trouve une cavité remplie d'un tissu mou n'ayant pas l'aspect caséeux plus évocateur d'une lésion néoplasique que d'une lésion tuberculeuse. Il n'y a pas d'abcès.

L'examen histologique de la pièce opératoire ne permet que de conclure au diagnostic de <u>spondylite subaiguë aspécifique</u> : en effet, les coupes sériées n'ont montré ni cellules tumorales, ni amas plasmocytaires, ni aucune formation spécifique d'ostéite tuberculeuse.

De plus, culture sur LOWENSTEIN et inoculation au cobaye demeureront négatifs.

Dans les suites de cette intervention, la malade immobilisée en coquille plâtrée est soumise à un traitement antibiotique de 3 mois et demi : 2 g de Tétracycline + 1 million d'unités de Colimycine pendant le 1er mois; puis 1 g de Streptomycine et un million d'unités de Pénicilline le mois suivant; enfin 1 gramme un jour sur deux de Streptomycine pendant 6 semaines.

La reprise de la marche est autorisée à la fin du traitement antibiotique, début mai 1960. A ce moment, la V.S. est stabilisée autour de 30 mm première heure. Mais l'électrophorèse révèle la persistance de la forte augmentation des gammaglobulines (38 %) et la présence d'une globuline (2,5 %) migrant plus lentement que celles-ci.

L'immunoélectrophorèse du sérum (Dr. SELIGMANN) est typique d'un myélome, montrant une diminution considérable de la Béta 2 A globuline dont la ligne de précipitation n'est pas visible et une importante augmentation des Gamma globulines de mobilité lente avec présence de Gamma globulines immunochimiquement anormales.

Une nouvelle ponction sternale ne ramène que 3,5 plasmocytes

La malade quitte le service en Aout 1960. Son état général est resté satisfaisant tout au long de l'évolution de la maladie : apyrexie, poids stable.

Dès lors, elle sera régulièrement surveillée :

- Les clichés répétés montrent qu'à l'image de spondylite s'est substitué un bloc cicatriciel D 12-L 1; le reste du squelette restant strictement normal aux rayons X.
- la V.S. est stabilisée depuis 1961 : 8 mm première heure en juin 64.

	PROTIDEMIE grammes/litre	S A	Alpha 1	Alpha 2	Béta	Gamma
6 Novembre 59	92					
29 Décembre 59	83,50	45	4	9	8,5	33,5
17 Mai 60	61,50	48	3	6	7,5	38
18 Décembre 61	80	54	2,5	5	5,5	33
3 Juillet 62	81,50	42	2	6,5	5,5	44
22 Février 63	77	56	4,8	2,9	5,8	31,5
12 Janvier 64	90	51	2,5	5	8,5	33
15 Janvier 65		48	1	4	8	39

4 mm lère heure en Octobre 64. Il existe cependant une discrète anémie (3.800.000 GR en Octobre 64) et thrombopénie (170.000 plaquettes à la même date).

Une nouvelle ponction sternale en Novembre 64 n'a ramené qu'1,5 plasmocytes, sans forme cellulaire anormale. Les électrophorèses répétées chaque année retrouvent la même augmentation importante des Gamma globulines 31,5 % en 1963, 33 % en 1964, 39 % en 1965.

- Une nouvelle immunoélectrophorèse en Juillet 62 (Dr. DANON) montre un aspect sensiblement analogue à celui de 1960.

- l'état général demeure satisfaisant, mise à part une asthénie persistante, le poids restant stable, la température normale.

Il est intéressant de noter enfin la survenue d'une pneumopathie en Février 64 qui a bien cédé sous Terramycine.

En résumé, mise en évidence d'une paraprotéine de mobilité électrophorétique Gamma, de type immunologique Gamma G chez une femme de 67 ans, atteinte de spondylite infectieuse. Les anomalies protidiques sont typiques d'un myélome Gamma G. On ne retrouve pas de P B J. Il existe une discrète anémie sans que la V.S. soit accélérée. La plasmocytose n'est que très discrète et peu significative. L'examen radiologique du squelette est normal. La malade enfin ne souffre pas. Son état général reste satisfaisant. Cette paraprotéinemie "isolée" persiste depuis 5 ans.

La spondylite infectieuse, de même que la pneumopathie de 1964, peuvent être interprêtées comme la conséquence du déficit en anticorps dû au myélome.

OBSERVATION N° 4

Madame RAY..., 66 ans, est suivie depuis 1961 par le Docteur AIGNAN. Elle a subi une hystérectomie totale pour fibrome à l'âge de 40 ans et souffre de lombalgies évoluant sur un mode chronique avec parfois irradiations sciatalgiques droites depuis l'âge de 56 ans.

Des radiographies du rachis dorsal, lombaire et du bassin ont été faites en 1957, ne révélant qu'un spondylolisthésis de L5, une arthrose dorsale basse et lombaire débutante sans anomalie de la trame osseuse.

Une nouvelle série de clichés est faite, début 1961, qui révèle, outre une accentuation des images arthrosiques, une discrète déminéralisation du rachis lombaire, d'aspect banal.

La malade consulte le Docteur AIGNAN pour la première fois en juillet 1961 : elle ne souffre que modérément de douleurs "mécaniques". L'aspect clinique est évocateur d'un syndrome trophostatique typique et elle est traitée alors par les anabolisants et le port d'un corset orthopédique. Le traitement amène une amélioration rapide. En février 62, la V.S. est 13-28. En février 63, elle est à 15-30, le bilan phosphocalcique normal avec une calcémie à 105 mg, une phosphorémie à 28 mg, des phosphatases alcalines : 5 unités Bodansky - la calciurie de 24 heures : 163 mg.

Mais l'apparition en octobre 1963 de douleurs lombaires à prédominance nocturne amènent à faire un bilan plus complet de la maladie. La V.S. est à 10 mm première heure. Mais l'électrophorèse révèle alors un pic impor-

tant élancé au niveau des Béta-globulines (25,5 %) alors que la fraction albumine est discrètement diminuée et que les gamma-globulines ne représentent plus que 7,5 % des protides totaux. Le taux de ceux-ci est normal : 67 gr. par litre. La calciurie de 24 heures est augmentée à 390 mg sur une moyenne de 3 jours. La découverte de cette importante anomalie électrophorétique amène le Dr. AIGNAN à demander une ponction sternale qui ramènera 8 plasmocyes de morphologie normale.

Un bilan radiologique enfin (Rx du crâne, du rachis cervical, dorsal et lombaire, et du bassin) n'apportera aucun élément nouveau outre un aspect porotique banal du rachis dorsolombaire, déjà observé auparavant. Il n'existe aucune anomalie radiologique évocatrice de myélome multiple.

Dès lors, la malade est régulièrement suivie par le Dr. AIGNAN. Son état général demeure satisfaisant. L'examen clinique n'a révélé aucune détermination viscérale évidente. Elle ne souffre que par brèves périodes, de lombalgies à prédominance nocturne cédant bien au repos en coquille plâtrée et aux anabolisants.

En raison de l'excellente tolérance de sa maladie, Mme RAY... a refusé l'hospitalisation et s'est opposée à ce qu'on lui fasse de nouveaux clichés radiologiques et de nouveaux myélogrammes depuis le premier bilan de janvier 64. Seuls des examens biologiques ont pu être faits régulièrement.

- en Juillet 1964 : l'hémogramme est normal, il n'y a pas d'anémie (G. R. : 4.370.000, G B : 4.700 - Formule blanche normale). La V.S. est : 13-37. L'électrophorèse retrouve l'important pic de mobilité Béta (23,6 %) alors que les Gamma globulines sont diminuées (7,8 %). L'hypercalciurie persiste autour de 320 mg par 24 heures.

- en Octobre 1964, on ne note pas de modifications. Il n'y a pas d'anémie mais la V.S. est un peu accélérée : 25-54. Le pic Béta à l'électrophorèse persiste aussi important (23 %). L'hypercalciurie est voisine de 450 mg par

24 heures sur 3 jours.

- en mai 65, le bilan biologique reste sensiblement le même. L'hémogramme est normal, la V.S. à 24-47. L'électrophorèse retrouve la forte augmentation des Béta globulines (22 %) avec diminution des Gamma globulines (9,5 %) et discrète hyperprotidémie : 78 g par litre. Les calciuries de 24 heures sont de 300 mg en moyenne sur 3 jours.

Une analyse électrophorétique et immunoélectrophorétique du sérum de la malade est faite enfin par Mlle AUSCHER (27 Janvier 64) qui conclut : Electrophorèse : Bande étroite de mobilité Béta - les Gamma globulines sont diminuées.

Immunoélectrophorèse : les immunoglobulines : la Gamma G globuline est sensiblement normale, très légèrement diminuée dans sa partie anodique. La Gamma A est augmentée : son trait de précipitation présente une forme anormalement incurvée dans sa partie médiane. La Gamma M globuline est diminuée.

En conclusion : la paraprotéine n'est pas en quantité très abondante mais l'aspect de l'ensemble des immunoglobulines est compatible avec le diagnostic du myélome.

La malade a revu récemment, le 9 septembre 1965, le Dr. AIGNAN. Son état général demeure bon; elle ne souffre pas actuellement et l'examen clinique reste négatif.

Au total donc, découverte en Décembre 1963 d'une paraprotéine de mobilité électrophorétique Béta, de type immunologique Gamma A chez une femme de 64 ans, souffrant de lombalgies nocturnes, ayant subi une hystérectomie totale pour fibrome 20 ans auparavant. Le tableau clinique est celui d'un syndrome trophostatique typique. La radiographie ne révèle qu'une discrète porose banale dorsale et lombaire. Le myélogramme montrant une discrète plasmocytose. Enfin, on ne note pas d'anémie, la V.S. est discrètement et inconstamment accélérée, les calciuries de 24 heures sont habituellement augmentées.

VIII.- DISCUSSION DES OBSERVATIONS

- DANS L'OBSERVATION N° 1, Monsieur DUC..., deux arguments font évoquer le diagnostic de Maladie de KAHLER :

- la paraprotéine Gamma G
- la plasmocytose qui est discrète et non significative, mais prend toute sa valeur par son association à la dysprotéinémie.

Mais les autres éléments du tableau clinique sont peu évocateurs d'un myélome malgré un recul de déjà 2 ans et demi.

L'état général du malade reste très bon, il ne se plaint d'aucune douleur. Le bilan viscéral, notamment rénal est normal. La cyphose dorsale associée à l'importante diminution de la taille résument le tableau clinique.

L'examen radiographique révèle certes une déminéralisation diffuse, de l'ensemble du rachis avec tassements discrets de L1 et de L4. Mais on ne reretrouve en aucun point du squelette, notamment au crâne ou au bassin, d'anomalies associées de la trame osseuse, en particulier pas de microgéodes. Cet aspect radiologique, avec vertébres bien cernées et petits tassements vertébraux est celui que l'on peut rencontrer au cours de toute porose et semble peu compatible avec le diagnostic de myélomatose décalcifiante diffuse où l'on

s'attendrait à rencontrer une prolifération plasmocytaire médullaire plus importante.

Les autres éléments du bilan biologique sont eux aussi peu significatifs : il n'y a pas d'anémie. La V.S. est inconstamment et modérément accélérée, entre 7 et 23 mm première heure - Le bilan phosphocalcique est normal. Il n'y a pas de protéinurie de BENCES JONES. La réaction de BORDET-WASSERMAN est négative. Mais il est intéressant de noter que la réaction du Latex est positive à deux reprises à des taux non négligeables alors que le Waaler-Rose est négatif.

Il semble que l'on puisse éliminer chez Mr DUC...

- une éventuelle cause, parmi les plus habituellement rencontrées, de paraprotéinémie non myélomateuse, en raison de la négativité des bilans cliniques et biologiques,

- l'éventualité d'une anomalie génétique des globulines sériques (101 bis) ne peut être formellement écartée : nous n'avons pu examiner les sérums des autres membres de la famille,

- l'hypothèse de désordres immunologiques "essentiels" tels qu'on les observe chez certains sujets âgés mérite d'être discutée.
En sa faveur, on retiendra l'âge du malade - c'est en effet entre 60 et 70 ans qu'ils sont observés avec le maximum de fréquence (110) - et la coexistence d'une réaction au Latex fortement positive.

- Cependant, il semble que plus qu'une "dysprotéinémie essentielle" il s'agisse d'une forme de myélome à précession biologique, malgré l'évolution pratiquement a symptomatique de l'affection.

On peut en effet retenir en faveur du diagnostic de maladie de KAHLER :

la plasmocytose médullaire discrète
et l'aspect radiologique de raréfaction osseuse vertébrale simple (13)

(102) puisque l'on a découvert un taux de plasmocytes plus significatif à la ponction de l'épineuse de L4.

DANS L'OBSERVATION N° 2, de Mme MAU...

la paraprotéine n'est observée que depuis six mois, mais on connaît l'accélération de la V.S. depuis quinze mois. Le myélogramme peut être considéré comme normal.

Le tableau clinique est plus riche et plus complexe que dans l'observation précédente : l'altération de l'état général est ici au premier plan, mais elle n'est pas récente. La malade est maigre et asthénique et le rôle des thérapeutiques neuroleptiques et antiparkinsonniennes semble avoir eu une part non négligeable dans cet amaigrissement ancien. Elle ne se plaint, en dehors de sa périarthrite scapulo-humérale, d'aucune douleur osseuse particulière.

Le bilan radiologique ne révèle d'ailleurs, mis à part l'aspect particulier de l'épaule droite, qu'une discrète raréfaction osseuse d'aspect banal du rachis dorso-lombaire.

L'examen somatique constate l'existence d'une maladie de Parkinson et retrouve le nodule du sein, considéré comme bénin. Le reste de l'examen est normal, notamment le rein. Il existe enfin une anémie discrète, la V.S. est accélérée de façon relativement importante entre 30 et 48 mm. première heure. Il n'y a pas de protéinurie. Le bilan phosphocalcique est normal.

Deux problèmes particuliers se posent chez cette malade :

- celui de l'aspect radiologique de l'épaule droite qui est une fracture-tassement du pôle interne de la tête humérale. Il semble bien, et l'évolution vers la condensation le confirme, qu'il se soit agi d'une fracture sur un os fragilisé (syndrome algo-dystrophique) consécutive à une rééducation trop active.

	I - DUC	II MAV	THO	RAY
Symptome initial	cervicalgie post traumatique	PSH post traumatique Asthénie	Spondylite	lombalgies
AGE LORS de la découverte de la Paraprotéine	63 ans	66 ans	67 ans	64 ans
TABLEAU CLINIQUE				
- Asthénie	0	++	+	0
amaigrissement	0	++	0	0
- Douleurs osseuses	0	0	0	±
- Autres		Nodule du sein "bénin"	pneumopathie	
TABLEAU RADIOLOGIQUE				
- Multigéodique	0	0	0	0
- Décalcification diffuse avec aspect ± géodique	0	0	0	0
- Porose banale	Rachis C. D. et L. (tassement L4)	Humérus droit Rachis D et L	0	Rachis D.L.
HEMATOLOGIQUE				
- ANEMIE	0	±	+	0
- Myelogramme	3 à 7 plasmocytes (épineuse L 4)	3 plasmocytes	1 à 8 plasmocytes	8 plasmocytes
BIOLOGIQUE				
- V.S.	7 à 23 mm. 1° h.	30 à 48 mm 1° h.	4 à 8 mm 1° heure	10 à 24 mm 1° heure
- Protides totaux	74 à 92 g. litre	80 g. par litre	61 à 92 g. litre	64 à 78 g. p. litre
- Electrophotèse	Pic gamma 29 à 31%	Pic Gamma 23,5%	Pic gamma 33 à 44%	Pic Béta 22 à 25,5%
- Immunoélectrophorèse	Gamma G	Gamma G	Gamma G	Gamma A
ALTERATION FonRENALE BILAN	0	0	0	0
PHOSPHOCALLIQUE	normal	normal		Hyper calciurie
T. Temps écoulé depuis la mise en évidence de la PARAPROTEINEMIE	2 ans ½	16 mois	5 ans	21 mois

De toutes façons, cet aspect radiologique, de même que son évolution vers la réparation n'est absolument pas compatible avec le diagnostic de myélome ou même de métastase éventuelle.

Le 2ème problème concerne le nodule du sein.

Tous les faits semblent concorder en faveur de sa nature bénigne :
- son évolution non modifiée depuis 17 ans
- son aspect clinique actuel ayant tous les caractères de la bénignité
- le résultat de la mammographie, dont on sait la grande valeur diagnostique, qui ne retrouve aucun caractère de malignité, en particulier pas de microcalcifications.

Mais on peut regretter de n'avoir pu décider la malade à l'examen anatomo-pathologique qui seul pourrait apporter la certitude.

On peut, chez cette malade, évoquer le diagnostic du myélome à précession biologique : l'altération de l'état général, l'anémie, l'accélération de la V.S. sont autant d'arguments en faveur d'une dysprotéinémie pré-myélomateuse". Une réserve est cependant à faire en ce qui concerne le nodule du sein dont on sait la possible dégénérescence maligne latente et l'on a vu qu'il existait des paraprotéinémies paranéoplasiques.

- DANS L'OBSERVATION N° 3, Madame THO..., le syndrome dysprotéinémique est observé depuis 5 ans sans que soient survenues de manifestations particulièrement évocatrices de maladie de KAHLER.

Il existe, certes, un certain degré d'asthenie, une anémie modérée, mais la malade ne se plaint d'aucune douleur osseuse. Le bilan radiologique est d'ailleurs négatif. Plusieurs ponctions médullaires en des points divers (sternum, crète iliaque, épineuse D 12) ont ramené de 1 à 8 plasmocytes normaux. Il n'y a pas de protéinurie de BENCE JONES. La V.S. enfin est normale.

Mais deux faits sont intéressants à noter :

la survenue au cours de l'évolution de la maladie de deux accidents infectieux,
une spondylite en 1959, qui a été l'accident révélateur,
une pneumopathie en 1964.

Et l'on connaît bien maintenant la sensibilité accrue aux infections - en particulier respiratoires - dûe au déficit en anticorps, de ces dysprotéinémies myélomateuses.

Dans ce cas encore, la diagnostic de myélome biologique repose sur la paraprotéinémie gamma G, son association à une plasmocytose médullaire discrète mais non négligeable, à l'anémie, à l'asthénie sont autant d'arguments en faveur d'un tel diagnostic. Mais il est intéressant de noter qu'après un recul de cinq ans, il ne soit survenu encore aucune manifestation plus évocatrice, en particulier radiologique.

- DANS L'OBSERVATION N° 4, de Madame RAY...

deux arguments font évoquer le diagnostic de Maladie de KAHLER :
- la paraprotéine Gamma A
- la plasmocytose médullaire relative (8 plasmocytes normaux à la P.S.)

Mais il faut bien reconnaître que les autres éléments du tableau sont peu en faveur d'un tel diagnostic. En effet, si le recul est de 21 mois, l'état général est parfaitement conservé. Le syndrome trophostatique, conséquence vraisemblable de la castration chirurgicale d'il y a 20 ans, permet d'expliquer les épisodes de lombalgies nocturnes qui cèdent bien aux anabolisants. L'examen viscéral est totalement négatif. L'examen radiologique ne révèle qu'un aspect de porose banale localisé au rachis dorsal et lombaire. Crâne et bassin sont normaux. La V.S. n'est que modérément accélérée de 10 à 24 mm. première heure. Il n'y a pas d'anémie. Il existe enfin une hypercalciurie que peut expliquer l'ostéoporose.

On peut, chez cette malade, éliminer - sur les examens qui ont été

faits - les éventuelles autres causes de paraprotéinémie. Une anomalie génétique ne peut être formellement écartée puisque l'on n'a pu étudier le sérum des collatéraux. Enfin, la malade est à l'âge où les désordres immunologiques "essentiels" sont le moins rarement observés.

Cependant, l'association paraprotéinémie et plasmocytose médullaire semble suffisante pour porter le diagnostic de maladie de KAHLER malgré la longueur de l'évolution asymptomatique, puisqu'il n'existe aucune autre affection décelable capable d'expliquer ces désordres biologiques et hématologiques.

Peut-on, en conclusion, ranger ces 4 observations dans le cadre nouveau des "paraprotéinémies pré-myélomateuses" ?

On peut, semble-t-il, rejeter chez celles-ci les autres causes habituelles d'une telle paraprotéinémie (hémopathie, néoplasie, cirrhoses, etc...) rarement observées en fait dans la littérature.

L'hypothèse d'une éventuelle anomalie génétique des globulines sériques ne peut cependant être formellement écartée en raison de l'absence d'étude du sérum des collatéraux. Décnême, l'âge des malades ne doit pas être méconnu.: on sait son incidence relative sur la fréquence de telles paraprotéinémies.

La conduite thérapeutique est difficile. Il semble qu'en raison de la toxicité non négligeable des agents chimiothérapiques, mieux vaut ne pas les mettre en jeu actuellement. C'est cette attitude que nous avons adoptée : soumis à une surveillance régulière clinique, biologique et hématologique, ces malades seront traités dès que sera décelée une aggravation sensible de l'un de ces signes. Une meilleure connaissance de l'activité du MELPHALAN selon le type de la protéine myélomateuse renforçant l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'un traitement mis en oeuvre avant l'éclosion du tableau clinique complet de la maladie.

Nos 4 observations semblent donc bien s'intégrer au groupe des 28

observations de la littérature qui, englobant des faits voisins, se sont avérés être des "dysprotéinémies pré-myélomateuses".

Notons cependant que rares sont les observations où une étude raffinée des protéines sériques a permis d'affirmer avec autant de certitude l'existence de la paraprotéine.

CONCLUSIONS

Le diagnostic formel de maladie de KAHLER repose sur un ensemble concordant de données cliniques, radiologiques, biologiques et hématologiques dont aucune d'entre elles, prise isolément, n'a de valeur probante.

Cependant, les progrès biochimiques et immunologiques récents ont permis de constater que la PARAPROTEINEMIE MYELOMATEUSE est l'élément le plus constant et souvent même le plus précoce du Myélome multiple.

D'où la tendance à substituer, à la définition classique de la maladie de KAHLER, une DEFINITION BIOLOGIQUE qui repose sur la mise en évidence de cette PARAPROTEINE. On ne sait pas encore d'ailleurs si elle ne représente qu'une augmentation des immunoglobulines normales, ou bien la présence de protéines anormales, apparentées aux immunoglobulines.

Le développement des techniques biochimiques et en particulier des méthodes de fractionnement physico-chimiques ont permis, depuis peu, de préciser la structure de la molécule d'immunoglobuline. Cela a de l'importance pour l'interprétation de la PROTEINURIE de BENCE JONES et de l'efficacité du P-di-(chloro-2-éthyl) amino-phénylalanine (MELPHALAN *) dans certains cas de MYELOME.

Mais l'utilisation plus fréquente de l'analyse immunoélectrophorétique a fait constater la présence de ces PARAPROTEINES, considérées naguère comme spécifiques du Myélome multiple, au cours d'affections diverses et même chez certains sujets sains en apparence.

Les PARAPROTEINES GAMMA G ou GAMMA A sont rarement observées EN DEHORS de la maladie de KAHLER, mais on retrouve dans la littérature quelques observations faisant état d'une telle PARAPROTEINEMIE au cours de diverses affections.

Nous retiendrons dans le groupe des "dysglobulinémies réactionnelles" non pas tant les cas exceptionnels de Lupus érythémateux disséminé ou d'endocardite d'Osler, que les cirrhoses ou les affections chroniques du parenchyme rénal où elle ne semble pas exceptionnelle.

Dans le groupe des HEMOPATHIES MALIGNES, c'est au cours des leucoses lymphoïdes chroniques qu'elle est le plus souvent signalée ; puis des leucoses aiguës et des sarcomes. Les "PARAPROTEINOSES PARANEOPLASIQUES", malgré le nombre restreint d'observations, semblent être les moins rarement rencontrées.

Quelques observations exceptionnelles peuvent être regroupées sous le titre de "DYSGLOBULINEMIES ESSENTIELLES" : elles ont en commun une dysprotéinémie isolée qui a été observée pendant une période plus ou moins longue sans que survienne à aucun moment un processus morbide capable de l'expliquer.

S'agit-il de Maladies de Kahler authentiques dont les signes biologiques auraient PRECEDE d'un délai variable, parfois très long, les signes cliniques, radiologiques et hématologiques de la maladie ? Le fait est possible mais nullement prouvé.

D'exceptionnelles observations de "DYSPROTEINEMIES PREMYELOMATEUSES isolées existent dans la littérature, mais il s'agit de faits disparates en raison de l'absence d'une étude systématique, complète et égale, pour chaque cas, des protéines sériques et urinaires.

Il n'en reste pas moins qu'elles confirment le fait qu'une phase PUREMENT BIOLOGIQUE, latente, se traduisant par des désordres protidiques isolés et variables, peut précéder d'une durée parfois très longue l'apparition des signes classiques du MYELOME MULTIPLE. Elles témoigneraient sans doute de l'existence, en un point de l'organisme, d'un clone pathologique de plasmocytes destinés à envahir l'économie.

Nous rapportons les observations de quatre malades (3 femmes et 1 homme) dont le point commun est d'avoir une PARAPROTEINEMIE en apparence isolée, découverte entre l'âge de soixante et de soixante-dix ans, observée depuis un à six ans suivant les cas.

Le syndrome clinique, pas plus que les autres éléments biologiques, ne sont en faveur du MYELOME. Il n'existe pas de plasmocytose médullaire significative. Une discrète décalcification vertébrale d'allure banale est visible. Mais le diagnostic de maladie de KAHLER n'a pu être fait de façon certaine.

Il semble, en CONCLUSION :

1.- qu'on puisse éliminer une cause, parmi les moins rarement observées, de PARAPROTEINEMIE NON MYELOMATEUSE, en raison de la négativité des bilans cliniques et biologiques orientés dans ce sens.

2.- une anomalie génétique, évoquée par analogie avec certains cas de Macroglobulinémies Familiales, ne peut être formellement écartée, bien qu'aucun cas n'en ait jamais été publié.

3.- l'hypothèse de DESORDRES IMMUNOLOGIQUES "ESSENTIELS" tels qu'on en observe avec une fréquence non négligeable à l'âge de nos malades ne peut non plus être écartée. Elle mérite d'être discutée.

Il semble bien cependant, qu'en l'absence d'une autre cause décelable, il s'agisse, plus que d'une "dysprotéinémie essentielle", de formes de MYELOME à PRECESSION BIOLOGIQUE : la plasmocytose médullaire discrète, la décalcification vertébrale, prennent toute leur valeur par leur association à la PARAPROTEINEMIE.

Nous pensons donc pouvoir ranger ces quatre observations dans le cadre des 28 observations disparates de "DYSPROTEINEMIES PREMYELOMATEUSES" publiées dans la littérature.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur F. DELBARRE

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - AHERNE W.A.
Differentiation of myelomatosis from other causes of bone marrow plasmocytosis.
J. Clin. Path., 1958, 11 : 326-329.

2 - ALPER C.A., FREEMAN T. and WALDENSTROM J.
The Metabolism of gamma globulins in myeloma and allied conditions.
J. Clin. Invest., 1963, 42 : 1858-1869.

2 bis - BACHMAN R. and LAVRELL C.B.
Studies on the serum gamma 1 A globulin level. I.- Healthy subjects and hypergammaglobulinemic patients.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1965, 17 : 39-45.

3 - BAKER G.P. et MARTIN N.H.
Symptomless myelomatosis.
Brit. Med. J., 1959, 1 : 953-955.

4 - BARNET E.V.
Serum sickness and plasmocytosis.
Am. J. Med., 1963, 35 : 113-122.

4 bis - BERGOT J., CHARMOT G., RAVISSE P., REYNAUD R. et VARGUES R.
Contribution africaine à l'étude de certaines hypergammaglobulinémies humaines.
Bull. Soc. Path. Exot., 1958, 51 : 125/..

4 ter - CHARMOT G., BASCOULERGUE P., BERGOT J. et REYNAUD P.
A propos d'un cas de macroglobulinémie. Considérations sur la dysglobulinémie chez l'Africain.
Sem. Hôp. Paris, 1958, 2 : 107/...

5 - BERNARD J., SELIGMANN M.
Myélomes et dysglobulinémies.
Rev. Prat. 1959, 9 : 1717-1720.

5 bis - BERGSAGEL D.E., MIGLIORE P.J. and GRIFFITH K.M.
Myeloma proteins and the clinical response to melphalan therapy.
Science 1965, 148 : 376-377 (n° 3668).

6 - BLOOM M.L., SHULMAN S. and WITEBSKY E.
Anticomplementary activity of multiple myeloma.
Clinic. Research, 1958, 6 : 206.

7 - BOHROD M.G.
Plasmacytosis and cryoglobulinemia in cancer.
J.A.M.A., 1957, 164 : 18-21.

8 - BONERA E.
Usual and unusual aspects of plasmocytomatous disease.
Omn. Med. 1964, 42 : 593-629.

8 bis - BOUDIN G.
Les Syndromes paranéoplasiques.
Edit. Concours Médical, Paris, 1962.

9 - BRODY J.I., BEIZER L.H. and SCHWARTZ S.
Multiple myeloma and the myeloproliferative syndromes.
Amer. J. Med., 1964, 36 : 315-319.

10 - BURTIN P.
Conclusion de l'étude des sérums pathologiques par l'analyse immunoélectrophorétique.
In : GRABAR P. et BURTIN P., Analyse immunoélectrophorétique, p. 221, Masson édit., Paris 1960.

11 - BURTIN P. et BUFFE D.
Etude en immunofluorescence des plasmocytes humains de gamma et beta 2 A myélomes.
Pathol. Biol. 1964, 12 : 5-14.

12 - BURTIN P. et GRABAR P.
Données actuelles sur les immunoglobulines.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1964, 9 : 483-486.

12 bis - BURTIN P., HARTMANN L., FAUVERT R., GRABAR P.
Etudes sur les protéines du myélome. Etude critique des techniques d'identification de la protéine de Bence Jones et de leur valeur diagnostique.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1956, 1 : 17/...

13 - CANET L.
L'os du myélome multiple.
Cahiers Collège Médecine 1965, 6 : 97-102.

13 bis - CATTAN R., VESIN P., LIOZON F. et BODIN H.
Cirrhoses et globulines anormales.
Sang, 1959, 30 : 805/...

14 - CAUCHIE C.
Le myélome.
Ann. Méd. Chir. Centre, 1964, 21 : 125-143.

14 bis - CHARMOT G., ANDRE L.J.
Les cryoglobulinémies.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1957, 2 : 161/..

14 ter - CAZAL P., MIROUZE J., ISARN P., ROBINET M., JAFFIOL C.
Les protéines myélomateuses sériques; principales formes immunochimiques. Intérêt de l'utilisation d'immun -sérums spécifiques.
Path. et Biol. 1962, 10 : 951.

15 - CHARTIER Y.
Anomalies des protéines sériques : aspects cliniques.
Un. Med. Canada, 1964, 93 : 16-22.

16 - CHRISTOL D. et ALIZON M.
Maladie de Kahler et macroglobulinémie de Waldenström.
Cahiers Collège Médecine, 1963, 4 : 831-838.

17 - CLAISSE R., BONDUELLE M. et LAVERGNE G.H.
Myélomes multiples des os. Leur polymorphisme (à propos de 10 observations).
Sem. Hôp. Paris, 1949, 25 : 249.

18 - CLINICOPATHOLOGIC CONFERENCE
Multiple myeloma.
Am. J. Med., 1964, 36 : 121-135.

19 - COHEN S.
Properties of the peptide chains of normal and pathological human gamma-globulins.
Biochem. Journal, 1963, 89 : 334-341.

20 - (Study) Committee of the Midwest Cooperative Chemotherapy Group.
Multiple Myeloma, General aspects of diagnosis, Course and Survival.
J.A.M.A. 1964, 188 : 741-745.

21 - COSTE F., DELBARRE F., CAYLA J. et LISFRANC S.
Paraprotéinoses paranéoplasiques.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1963, 114 : 1169-1177.

22 - COSTE F., DELBARRE F., CAYLA J., MASSIAS P. et WEISSENBACH R.
Rhumatismes paranéoplasiques ?
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1963, 114 : 1179-1204.

23 - COSTE F., DELBARRE F. et LAPRESLE J.
A propos du diagnostic clinique et radiologique de la maladie de Kahler.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1948, 64 : 361.

24 - COSTE F., BOURGEOIS P., DELBARRE F. et BLATRIX C.
Pseudo-Maladie de Kahler. Plasmocytose médullaire importante au cours d'une carcinose osseuse secondaire généralisée.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1948, 64 : 364.

25 - COSTE F., LICHTENBERG D., LE BEUX Y. et NAUCIEL C.
Cancer prostatique, paraprotéinémie d'allure kahlérienne et polyarthrite chronique.
Rev. Rhum. 1964, 31 : 30-33.

26 - CREYSSEL R., CHARVILLAT L., MOREL P., MATRAY J., de MENDE S. et CROIZAT P.
Contribution à l'étude biochimique du myélome multiple et des dysprotéinémies malignes (à propos de 50 cas).
Revue Lyonnaise de Médecine, 1956, 5 : 129-171.

27 - CREYSSEL R., FINE J.M. et MOREL P.
Etude biochimique de quelques formes atypiques de dysprotéinémies.
Revue Hémat., 1959, 14 : 237-249.

27 bis - CREYSSEL R., MOREL P., VIEUX R., PICHAT et CROIZAT P.
L'électrophorèse du sérum dans les hémopathies, à propos de 187 observations.
Rev. Lyon. Méd. 1956, 5 : 99/..

27 ter - CREYSSEL R., MOREL P. et CROIZAT P.
Une hémopathie maligne complexe avec dysprotéinémie.
Sang, 1965, 26 : 392/...

28 - DEBRAY-SACHS M.
Les protéines sériques dans la maladie de Kahler.
Monographie Soc. Fr. Biol. Clin., 1963. Les dysprotéinémies
Edit. Expansion Scient. Paris, 143-158.

29 - DELBARRE F.
Recherches biochimiques sur la maladie de Kahler (à propos de l'étude humorale de 22 cas).
Sem. Hôp. Paris, 1949, 25 : 2687-2698.

30 - DELBARRE F.
Le myélome multiple ou maladie de Kahler. Etude clinique et biologique.
Thèse, Paris 1951.

31 - DI GUGLIELMO R.
I Plasmocitomi
Abruzzini, Ed., Roma, 1955.

32 - DRIVSHOLM A.
Turnover rate of paraproteins in myelomatosis.
Acta Med. Scand., 1964, 176 : 257-268.

33 - DRIVSHOLM A.
Myelomatosis. A clinical and biochemical study of 105 cases.
Acta Med. Scand. 1964, 176 : 509-524.

34 - ENGELHARDT K.
Schnelle Entwicklung eines, Plasmozytoms aus einer rudimentären Paraproteinämie ?
Med. Clin. 1964, 59 : 819-820.

35 - FABRE S.
La maladie de Kahler.
Press. Méd., 1964, 72 : 1063-1067.

36 - FAHEY J.L.
Structural basis for the differences between type I and type II human gamma-globulin molecules.
J. Immunol., 1963, 91 : 448-459.

37 - FAUVERT R.
Conception d'ensemble des dysprotéinémies. Valeur d'orientation des signes cliniques et biologiques usuels.
Monographie Soc. Fr. Biol. Clin., 1963, Les dysprotéinémies Edit. Expansion Scient. Paris, 7-15.

38 - FAUVERT R., HARTMANN L., MALLARME J. et BOIVIN P.
Renseignements fournis par l'étude quantitative et qualitative des protéines sériques au cours de 85 cas de Maladie de Kahler.
Rev. Prat., 1959, 9 : 1749-1762.

39 - FEINLEIB et MAC MAHON B.
Duration of survival in multiple myeloma.
J. National Cancer Institute, Bethesda. J. Amer. Med. Ass. 1960, 174 , 343 (abstract).

40 - FEINSTEIN A.R. et PETERSDORF R.G.
The clinical signifiance of hyperglobulinemia. Diagnostic implications.
Ann. Int. Med. 1956, 44 : 899-924.

41 - FINE J.M.
Développements récents de l'électrophorèse des protéines sériques.
Cahiers Coll. Méd. 1964, 5 : 157-163.

42 - FINE J.M.
Les variétés de myélome.
Vie Méd., 1962, 43 : 1547-1567.

43 - FINE J.M., BOFFA G.A. et CREYSSEL R.
Différents types d'hétérogénéité non immunologique dans les paraprotéines beta 2 A.
Clin. Chim. Acta, 1964, 9 : 526-530.

43 bis - FINE J.M. et CREYSSEL R.
Contribution à l'étude immunochimique des "Globulines anormales" au cours du myélome.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1961, 6 : 766.

44 - FOUGEREAU M. and EDELMAN G.M.
Corroboration of recent models of the Gamma G immunoglobulin molecule.
J. Exp. Med., 1965, 121 : 373-393.

45 - FRANKLIN E.C.
Structural units of human 7 S gamma-globulin.
J. Clin. Invest., 1960, 39 : 1933.

46 - FRANKLIN E.F.
The immune globulins. Their structure and function and some techniques for their isolation.
Progress in Allergy, 1964, 8 : 58-148.

47 - FRANKLIN E.C., LOWENSTEIN J., BIGELOW B. and MELTZER M.
Heavy chain disease. A new disorder of serum gamma-globulins (Report of the first case).
Amer. J. Med., 1964, 37 : 332-350.

48 - GARDY C.G. and POWELL Jr L.W.
Raynaud's Syndrom associated with idiopathic cryoglobulinemia and cold agglutinins.
Arch. of Int. Med., 1958, 102 : 468-477.

49 - GLEICH G.J., CONDEMI J.J. and VAUGHAN J.H.
Dysgamma globulinemia in the presence of plasma cells.
New England J. Med., 1965, 272 : 331-340.

50 - GOULLET P.
Structure des anticorps sériques.
Pr. Méd., 1965, 73 : 1349-1353.

51 - GREY H.M. and KUNKEL H.M.
H-Chain subgroups of myeloma proteins and normal 7 S Gamma-globulin.
J. Exp. Med., 1964, 120 : 253-266.

52 - GUIMONT A. et GAGNON P.A.
Le myélome multiple.
Union Méd., 1964, 93 : 1183-1189.

53 - HALLEN J.
Frequency of "abnormal" serum globulins (M-components) in the aged.
Acta Med. Scand., 1963, 173 : 737-744.

54 - HAMILTON E.B.D. and BYWATERS E.G.L.
Joint symptoms in myelomatosis and similar conditions.
Ann. Rhum. Dis., 1961, 20 : 353-362.

55 - HAMMACK W.J., BOLDING F.E. and FROMMEYER W.B.
The dysgammaglobulinemic syndrome.
Ann. Int. Med. 1959, 50 : 288-299.

56 - HARDISTY R.M.
Bone Marrow findings in case of carcinomatosis.
Act. Medic. Scand., 1952, 142 : 64-70.

57 - HEREMANS J., HEREMANS M.Th., LAURELL A.H.F., LAURELL C.B., MARTENSSON L., SJOQUIST J. et WALDENSTROM J.
Studies on "abnormal" serum globulins (M. components) in myeloma, macroglobulinemia and related diseases.
Acta Med. Scand. Suppl. 1961.

59 - HIRSCH-MARIE H., VESIN P. et CATTAN R.
Dysglobulinémie atypique au cours des cirrhoses hépatiques.
Sem. Hôp. Paris, 1962, 38 : 3601-3607.

59 - HURLIMANN J. et MARTIN E.
Paraprotéines sanguines et diversités des états cliniques d'accompagnement.
Praxis, 1962, 51 : 482-486.

60 - HURLIMANN J. et SCHEIDEGGER J.J.
Le diagnostic du myélome.
Rev. Méd. Suisse Romande, 1962, 82 : 47-52.

61 - INNES J. et NEWALL J.
Myelomatosis.
The Lancet, 1961, I : 239-245.

62 - JAQUELINE F. et GROULADE J.
Protides, Glucides et Lipides sériques dans les diverses formes cliniques de la spondylarthrite ankylosante.
Rev. Rhum., 1955, 22 : 735-744.

63 - JESCHAL E.
Atypisches Plasmozytom ein beitrag zur Frage des "latenten" Plasmozytoms.
Med. Klin., 1964, 59 : 699-702.

64 - KANZOW U., FRANKEN G. et KUHN F.
Differenzierung der Paraproteine beim Plasmozytom und der makroglobulinämie Waldenström.
Gtsch. Med. Wschr., 1961, 86 : 2437.

65 - KEMPF J. et TRANZER J.P.
Caractère monoclonal des proliférations plasmocytaires malignes.
Path. Biol., 1963, II : 1398-1406.

66 - KLINGHOFER und BOROVICZENY K.G.
Ein atypisches plasmocytom.
Schw. Med. Wochens, 1961, 91 : 1193-1195.

66 bis - KYLE R.A., BAYRD E.D., Mac KENZIE B.F. and HECK F.J.
Diagnostic criteria for electrophoretic patterns of serum and urinary proteins in multiple myeloma.
J.A.M.A., 1960, 174 : 245-251.

67 - LAROCHE Cl., NENNA A., SELIGMANN M., RICHET G., CAQUET R. et BIGNON J.
Dysprotéinémie pseudo-myélomateuse au cours de pyonéphroses.
Press. Médic., 1964, 72 : 2833-2839.

68 - LIBRE E.P. and RODILOSSO P.T.
Hepatoma with dysproteinemia and erythrocythemia.
Arch. Int. Med., 1965, 115 : 48-52.

68 bis - LAUDAHN G.
Ueber dysproteinämie bei lebercirrhose mit extremer elektrophoretisch homogenes Globulinämie gamma.
Klin. Wschr., 1955, 33 : 851/...

69 - LOHMANN D. et GLASER A.
Protéines atypiques dans le sérum des cancéreux.
Zeitschrift tur gesomte Innere Medizin, 1965, 20 : 104-107.

70 - LUCCHERILLI P.D.
On the presence of paraproteinemias in the course of epithelial neoplasms : case contribution and critical considerations.
Osped. Maggioro. 1964, 59 : 731-750

71 - MALLARME J. et AUZEPY Ph.
Etude cytologique des dysprotéinémies au microscope optique.
Monographie Soc. Fr. Biol. Clin. 1963. Les dysprotéinémies.
Edit. Expansion Scient. Paris, 17-32.

72 - MALLARME J., FAUVERT R., HARTMANN L. et ORCEL L.
Etude clinique et hématologique de la maladie de Kahler (myélome multiple).
Rev. Prat., 1959, 9 : 1721-1747.

73 - MANNIK M. and KUNKEL H.G.
Immunoglobulins.
Bull. Rheumat. Dis., 1963, 13 : 309-312.

74 - MARCHAL G., MALLET L., SOULIE P. et ALBOT G.
Métastases néoplasiques simulant un myélome multiple des os.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1935, 6 : 256.

74 bis - MARCHAL G., MALLET L., ISAL P. et MARLAND
Myélome multiple des os associé à un cancer de la prostate.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1948, 19 : 609/...

75 - MARCHAL G. et DUHAMEL G.
Aspects cliniques et radiologiques des liaisons osseuses du myélome.
Le Sang, 1960, 31 : 97-115.

76 - MARCHAL G., ADIDA J. et FINE J.M.
Dysglobulinémies au cours des leucoses.
Nouvelle Rev. Fr. Hémato., 1964, 4 : 366-373.

77 - MARKI H.H. et WUHRMANN F.
Rudimentäre Paraproteinämie.
Schweiz. Med. Wschr., 1963, 93 : 1381-1386.

78 - MARTIN N.H.
The incidence of myelomatosis.
The Lancet, 1961, n° 7171, 237-239.

79 - MERIEL P., RUFFIER, FOURNIE A., de BOISSEZON J.F., VALDIGUHE P., AYROLLES Ch.
Diagnostic du myélome plasmocytaire. Apport de l'immunoélectrophorèse dans certaines formes incomplètes.
J. Méd. Bordeaux et S.O., 1962, 139 : 1517-1541.

80 - MICHON P., LARCAN A., BURTIN P. et STREIFF F.
Hyperglobulinémie de type myélomateux au cours d'une cirrhose.
Le Sang, 1960, 31 : 251-255.

81 - MIRAVET L.
Le myélome.
Vie Médic., 1964, 45 : 593-598.

82 - NORGAARD O.
Recherches sur l'évolution pré-clinique du myélome multiple.
Acta Medica Scandinavia., 1964, 176 : 137-146.

83 - OLMER J., MONGIN M. et DENIZET D.
Quelques considérations sur le myélome multiple (à propos de 25 cas).
Marseille Médical, 1962, 99 : 1-23.

84 - OLMER J., MONGIN M., MURATORE R. et DENIZET D.
Myélomes, macroglobulinémies et dysglobulinémies voisines.
1 vol., Masson et Cie, Edit., Paris, 1961.

85 - OSSERMAN E.F.
Multiple myeloma.
Am. J. Med., 1957, 23 : 283-309.

86 - OSSERMAN E.F.
Natural history of multiple myeloma before radiological evidence of disease.
Radiology, 1958, 71 : 157-174.

87 - OSSERMAN E.F.
Plasma cell myeloma II Clinical aspects.
The New England J. of Medicine, 1959, 261 : 952-960 et 1006-1014.

88 - OSSERMAN E.F. and TAKATSUKI K.
Clinical and immunochemical studies of 4 cases of heavy (H gamma 2) Chain disease.
Amer. J. Med., 1964, 37, 351-385.

88 bis - OSSERMAN E.F. and GELLHORN A.
A postulated protein link between multiple myeloma and the lymphomas.
Proc. Am. Ass. Cancer Res., 1955, 2 : 38/...

89 - OWEN J.A., PITNEY W.R. et O'DEA J.F.
"Myeloma" serum electrophoretic patterns in conditions other than myelomatosis.
J. Clin. Path., 1959, 12 : 344.

89 bis - OWEN J.A. et RIDER W.D.
Electrophoretic analysis of serum and urinary proteins in the diagnosis of myelomatosis.
J. Clin. Path., 1957, 10 : 373/...

90 - PAOLINO W. et GAVOSTO F.
Hyperglobulinémie au cours d'un adéno-cancer abdominal.
Minerva Med., 1953, 44 : 31.

91 - PASQUIER M.P.
Les dysglobulinémies.
J. Med. Bordeaux et S.O., 1962, 139 : 318-341.

92 - PETERMANN M.L.
in the plasma proteins PUTNAM, 1963, vol. II

92 bis - POLONOVSKI M. et DELBARRE F.
Les protéines de Bence Jones .
Exp. Ann. Bioch. Méd., 1950, 12.

93 - PORTER R.R.
Chemical structure of gamma-globulin and antibodies.
Brit. Med. Bull., 1963, 19 : 197-201.

93 bis - PUTNAM F.W. et UDIN B.
Proteins in multiple myeloma; Physico-chemical study of serum proteins.
J. Biol. Chem. 1953, 202 : 727/...

94 - RAYNAUD M.
Nature chimique des anticorps. Cours d'immunologie générale et de sérologie de l'Institut Pasteur.
2ème édition, p. 465, C.D.U. Paris, 1964.

94 bis - RAYNAUD R., BERNASCONI et BOUREILLE.
Les endocardites subaiguës à "grosse gamma globuline".
Press. Med. 1960, 68 : 1357/...

94 ter - REINER M. et STERN K.G.
Electrophoretic studies on the protein distribution in the serum of multiple myeloma patients.
Acta Haemat. 1953, 9 : 19/...

95 - ROULET D.L.A., SPENGLER G.A., GUGLER E., BUTLER R., RICCI C., RIVA G. et HASSIG A.
Antigenanalytische Untersuchunger an Paraproteinen.
Helv. Med. Acta 1961, 28 : 1-18.

96 - RUFFIE R., FOURNIE A., de BOISSEZON J.F. et AYROLLES C.
Les maladies de Kahler à paraprotéines de Bence-Jones. - Etude immunoélectrophorétique.
Rev. Rhum., 1963, 30 : 435-441.

97 - SCHEIDEGGER J.J.
Les immunoglobines aberrantes ou paraprotéines.
Schw. Med. Wsch., 1962, 92 : 1342.

97 bis - SCHMIDT F. et von WILDHIRT
Hyperproteinämie und myelomahnliseche serumeiweissbilder bein der Lebercirrhose.
Klin. Wschr., 1957, 22 : 1139/...

98 - SCHNEIDER M. et MAZABRAUD M.
Les signes révélateurs du myélome et leur fréquence relative.
Rev. Rhum. 1959, 27 : 660.

99 - SCHULTZE H.E.
The synthesis of antibodies and proteins.
Clin. Chim. Acta, 1959, 4 : 610-626.

100 - SELIGMANN M., DANON F. et HUREZ D.
Méthodes immunologiques de détection des "paraprotéines" sériques humaines. Monographie.
Soc. Fr. Biol. Clin. 1963; Les dysprotéinémies - Edit. Expansion Scient. Paris, 99-129.

100 bis - SELIGMANN M., ALAIS et BERNARD J.
Analyse immunoélectrophorétique du sérum de 100 malades atteints de leucose.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1959, 4 : 901/...

100 ter - SELIGMANN M. et HAMARD M.
Modifications des protéines sériques au cours des leucoses lymphoïdes chroniques.
Nouv. Rev. Fr. Hémato., 1961, 1 : 755/...

101 - SERRE H. et JAFFIOL C.
Les anomalies protéiques dans le myélome multiple. Les formes biologiques atypiques et l'origine des protéines myélomateuses.
Press. Méd., 1958, 66 : 2044-2047.

101 bis - SELIGMAN M. et BADIN J.
Beta 2 macroglobulinémie familiale.
Rev. Fr. Clin. Biol., 1962, 7 : 1107/...

102 - SERRE H., SIMON L. et BARJON M.C.
Aspects du rachis myélomateux (à propos de 80 observations).
Rev. Rhum., 1962, 29 : 635-646.

103 - SITOMER G., BLUM J.J. et SLAVIN R.E.
Cryoglobulinémie : affection moléculaire héréditaire ?
Amer. J. Med., 1963, 34 : 565-571.

104 - SMITH E.W.
Non-myelomatous paraproteinemia.
Clin. Res., 1957, 5 : 158.

104 bis - SONNET J., GALLANT C. et SOKAL G.
Démonstration de la synthèse de paraprotéines sériques par des plasmocytes, grâce au glucose uniformément marqué par le C 14.
Rev. Belge Patho. 1958, 26 : 313/...

105 - SZMUCK
Differential diagnosis of paraproteinemias.
Rev. Paul. Med. 1964, 64 : 139-145.

106 - TAKATZUKI K. et OSSERMAN E.F.
Structural differences between two types of "heavy chain". Disease proteins and myeloma globulins of corresponding types.
Science, 1964, 145 : 499-500.

107 - VAERMAN J.P., EPSTEIN W., FUDENBERG H. and ISHIZAKA K.
Direct demonstration of reagin activity in purified gamma 1 A globulin.
Nature, 1964, 203 : 1046-1048.

108 - VIGNON G.
Le myélome multiple.
Cahiers Médicaux Lyonnais, 1964, 40 : 625-635.

109 - VOISIN
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1964.

110 - WALDENSTROM J.
Diseases associated with abnormal plasma proteins (clinical aspects)
Proc. Roy. Soc. Med., 1960, 53 : 789-794.

111 - WALDENSTROM J.
Studies on conditions associated with disturbed gammaglobulin formation (gammopathies).
Harvey lectures, serie 56, pp. 211-231 - Academic Press, 1961.

111 bis - WALDENSTROM J.
On terms "essential hyperglobulinemia" and "premyeloma".
Acta Med. Scand., 1946, 124 : 148/...

112 - WALLERSTEIN R.S.
Multiple myeloma without demonstrable bone lesions.
Amer. J. Med., 1951, 10 : 325-333.

113 - WEITZEL R.A.
Carcinoma coexistent with malignant desorders of plasma cells : an autopsy survey.
Cancer, 1958, II : 546-549.

114 - WUHRMANN F. et MARKI H.H.
Dysproteinämien und paraproteinämien Grundlagen, Klinic und Therapie.
Edit. Verlag Schwabe et Co., Basel, printed in Switzerland, 1963, 851 p.

115 - WUHRMANN F. et WUNDERLY Ch.
Les protéines du sang humain.
Traduit par EYQUEM A., Edit. Flammarion, 1961, 1 vol., 512 p.

116 - ZIEGLER G.
Contribution à l'étude des formes atypiques du myélome.
Thèse, Paris, 1963.

o
o o

112 - WALLENBERGER E.S.
Multiple myelomas without demonstrable bone lesions.
Amer. J. Med., 1957, 10 : 325-333.

113 - WEITZER E.A.
Carcinoma coexistent with malignant neoplasms of plasma cells : an autopsy survey.
Cancer, 1956, 11 : 516-519.

114 - WUNDERLICH F. et KARKI R.M.
Dysproteinémies and paraproteinémies monoclonales, Kinéto and Thérapie.
Edit. Vertag Schwabe et Co., Bâle, Imprimé in Switzerland, 1963, 651 p.

115 - WUNDERLICH F. et VERGELI Ch.
Les protéines du sang humain.
Traduit par ERDOSY A., Edit. Flammarion, 1961, 1 vol., 512 p.

116 - ZIGOULIS G.
Contribution à l'étude des formes atypiques de myélome.
Thèse, Paris, 1953.

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e -
ODÉ 58-90